



# La promoción de suplementos de multivitaminas y minerales para mujeres en edad fértil de los países en desarrollo

Sandra L. Huffman, Sc.D.  
Jean Baker, M.P.H.  
Jill Shumann, M.A., M.H.S.  
Elizabeth R. Zehner, M.P.H.



*Improving nutrition  
and reproductive  
health*

# **La promoción de suplementos de multivitaminas y minerales para mujeres en edad fértil de los países en desarrollo**

**Noviembre de 1998**

**Sandra L. Huffman, Sc.D\***  
**Jean Baker, M.P.H\***  
**Jill Shumann, M.A., M.H.S\*\***  
**Elizabeth R. Zehner, M.P.H.\***

\*Proyecto LINKAGES, Academia para el Desarrollo Educacional

\*\*Population Services International

The USAID logo consists of the word "USAID" in a bold, sans-serif font, enclosed within a black rectangular border.

*La promoción de suplementos de multivitaminas y minerales para mujeres en edad fértil de los países en desarrollo es una publicación del Proyecto LINKAGES (Programa de Lactancia Materna, Alimentación Complementaria y Nutrición Materna). LINKAGES recibe el apoyo de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID) de G/PHN/HN, de conformidad con el Acuerdo Cooperativo N°. HRN-A-00-97-00007-00 y es administrado por la Academia para el Desarrollo Educativo (AED). Las opiniones que aquí se expresan son las de los autores y no necesariamente reflejan las de la USAID.*



**The LINKAGES Project**

Academy for Educational Development  
1825 Connecticut Avenue NW  
Washington DC, 20037  
Tel : 202-884-8700  
Fax : 202-884-8977  
Correo electrónico : [linkages@aed.org](mailto:linkages@aed.org)  
Internet : [www.linkagesproject.org](http://www.linkagesproject.org)



Population Services International  
1120 19<sup>th</sup> Street NW  
Washington DC, 20036  
Tel : 202-785-0072  
Fax : 202-785-0120

## Contenido

Lista de acrónimos .....	v
Reconocimientos .....	vii
Resumen Ejecutivo .....	ix
Introducción .....	1
¿Por qué la malnutrición en micronutrientes es motivo de preocupación entre las mujeres de los países en desarrollo? .....	1
¿Cuáles son las pruebas de consumo deficiente de micronutrientes entre las mujeres? .....	3
¿Cuál es la prevalencia de las carencias de micronutrientes en mujeres? .....	5
¿Cuáles son los efectos de las carencias de micronutrientes en las mujeres? .....	5
Efectos sobre la salud de las mujeres .....	6
Efectos sobre los resultados del embarazo .....	7
Efectos sobre la salud y el estado nutricional de los lactantes amamantados ....	9
¿Cuál es el papel de los suplementos de múltiples micronutrientes? .....	9
¿Mejoran los suplementos de múltiples micronutrientes los niveles de nutrientes? .	10
¿Cuáles son las políticas y los programas actuales para los suplementos? .....	10
¿Qué aspectos deben considerarse al seleccionar suplementos de micronutrientes? .....	12
¿Qué normas de referencia se utilizarán? .....	12
¿Cuáles nutrientes y en qué cantidades se incluirán? .....	13
¿Qué factores deben considerarse al comprar suplementos? .....	17
¿Qué suplementos se encuentran actualmente en el mercado? .....	17
¿Qué aspectos de la inocuidad deben abordarse? .....	18
¿Cuáles son los costos relativos de los suplementos? .....	19
¿Qué aspectos de la calidad tienen que considerarse? .....	20
Buenas prácticas de manufactura .....	20
Interacciones de micronutrientes .....	21
Almacenamiento y envasado .....	21
Normas de disolución .....	21
Adulteración .....	21
¿Qué factores influyen en el cumplimiento con el consumo? .....	22
Conclusión .....	22
Referencias .....	24
<b>Apéndices</b>	
Apéndice 1a : Comparación de valores de referencia de los nutrientes para mujeres en edad fértil .....	29
Apéndice 1b : Comparación de valores de referencia de los nutrientes para mujeres embarazadas y amamantando .....	30

Apéndice 2 : Niveles de nutrientes en los suplementos de múltiples vitaminas y minerales utilizados en ciertos países en desarrollo .....	31
Apéndice 3a : Nutrientes en los suplementos de múltiples vitaminas y minerales vendidos por organizaciones sin fines de lucro .....	32
Apéndice 3b : Niveles de nutrientes en suplementos de múltiples vitaminas y minerales en los Estados Unidos para mujeres no embarazadas .....	33
Apéndice 3c : Nutrientes en suplementos de múltiples vitaminas y minerales en los Estados Unidos y en Europa para mujeres embarazadas .....	34
Apéndice 4a: Niveles de nutrientes en suplementos de múltiples vitaminas y minerales vendidos en Bolivia para mujeres en edad fértil .....	35
Apéndice 4b : Niveles de nutrientes en los suplementos de múltiples vitaminas y minerales vendidos en Bolivia para mujeres embarazadas .....	36
Apéndice 4c : Niveles de nutrientes en los suplementos de múltiples vitaminas y minerales vendidos en Zambia .....	37
Apéndice 5 : Formas de vitaminas y de minerales utilizados en tabletas de vitaminas con minerales e intervalos de tolerancia para las cantidades indicadas (USP, 1995)	38
Apéndice 6 : Límites superiores de los intervalos inocuos para el consumo diario de nutrientes .....	39
Apéndice 7: Suplementos de múltiples micronutrientes utilizados en los estudios tratados en este documento .....	41

## Lista de acrónimos

ADEIA	Aporte dietético estimado inocuo y adecuado
ADR	Aporte dietético de referencia
ADR	Aporte dietético recomendado
BPM	Buenas prácticas de manufactura
BPN	Bajo peso al nacer
CA	Consumo adecuado
CDR	Cantidad dietética recomendada
CC	Cardiopatía coronaria
CRN	Council on Responsible Nutrition
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
IA	Ingestas adecuadas
IC	Intervalo de confianza
IDA	Asociación Internacional de Dispensarios
IDR	Ingesta diaria de referencia
IEC	Información, educación y comunicación
IM	Instituto de Medicina
INR	Ingesta de nutrientes de referencia
LST	Límite superior tolerable
MS	Ministerio de Salud
NAS	National Academy of Sciences
NEABO	Nivel de efecto adverso más bajo observado
NONEA	No se observó nivel de efecto adverso
OMS	Organización Mundial de la Salud
RCIU	Retardo de crecimiento intrauterino
RPM	Ruptura prematura de membranas
RR	Riesgo relativo
TMI	Tasa de mortalidad infantil
UI	Unidad internacional



## Reconocimientos

Los autores desean agradecer a todos aquellos que dieron sus sugerencias para el contenido, además de comentarios y otras ideas para este trabajo, en especial, a David Alnwick, Martin Bloem, Laura Caulfield, Ian Darnton-Hill, Frances Davidson, Erin Deusch, Leslie Elder, Rae Galloway, Rainer Gross, Susie Harris, Luann Martin, José Mora, Alberto Nilson, Ellen Piwoz, Usha Ramakrishnan, Jay Ross, Werner Schultink, Roger Shrimpton, Al Sommer, Rebecca Stoltzfus, Paula Trumbo, Keith West y Ray Yip.

El apoyo de Susan Anthony y de Mihira Karra de USAID para el desarrollo de este documento fue muy valioso.

Este trabajo fue financiado mediante un acuerdo cooperativo entre la USAID y la Academia para el Desarrollo Educacional (AED) en el proyecto LINKAGES. Otros participantes en el proyecto LINKAGES son Population Services International, La Leche League International, y Wellstart International.



## Resumen Ejecutivo

Las mujeres en los países en desarrollo a menudo consumen niveles inadecuados de micronutrientes debido a la ingesta limitada de productos animales, frutas, vegetales y alimentos enriquecidos. La ingesta inferior a las cantidades recomendadas de micronutrientes aumenta el riesgo de tener carencias y de no tener suficientes nutrientes para cubrir los requerimientos fisiológicos que garantizan la salud.

Los efectos negativos de las carencias en vitamina A, hierro y ácido fólico, en especial la ceguera nocturna en mujeres embarazadas o que están amamantando y la anemia por carencia de hierro, son bien conocidas. Las ingestas bajas de esos y otros nutrientes, en especial del zinc, calcio, riboflavina, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, también tienen consecuencias para la salud de las mujeres, para el resultado del embarazo, así como para la lactancia materna, la salud del niño y su estado nutricional.

En vista de que coexisten múltiples deficiencias, los beneficios del consumo de múltiples suplementos de micronutrientes se hacen cada vez más evidentes. Es difícil satisfacer las necesidades en micronutrientes solamente con la alimentación, especialmente para las mujeres embarazadas y aquellas cuyo consumo es limitado de productos animales, alimentos enriquecidos y poca variedad en la dieta. La suplementación de las mujeres con múltiples vitaminas y minerales debería ser un componente de una estrategia destinada a mejorar la situación en cuanto a micronutrientes entre las mujeres de los países en desarrollo. No obstante, hay varios aspectos que los gerentes de programas deben considerar antes de llevar a la práctica los programas, entre ellos se encuentran:

- 1) ¿Qué normas de referencia se usarán para determinar los niveles de nutrientes que se incluirán en los suplementos?
- 2) ¿Cuáles nutrientes y qué cantidades serán consideradas al comprar los suplementos?
- 3) ¿Qué factores tienen que ser considerados al comprar los suplementos?
  - a) disponibilidad de suplementos
  - b) inocuidad
  - c) costos de suplementos
  - d) calidad
  - e) grado de aceptación y cumplimiento

Aquí se abordan estos aspectos y se da orientación sobre la selección de suplementos apropiados para las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil de los países en desarrollo.



## Introducción

La carencia energética crónica y el retardo en el crecimiento en las mujeres de los países en desarrollo son el resultado de la malnutrición durante el crecimiento fetal, la infancia y la niñez; por otra parte, el bajo consumo calórico continúa en la edad adulta para muchas mujeres. La malnutrición de micronutrientes puede provenir de las privaciones en la niñez, pero se relaciona principalmente con ingestas inadecuadas en el momento actual. Si bien el retardo en el crecimiento ocasionado por la malnutrición en los primeros años de vida no puede revertirse en la edad adulta, la malnutrición de micronutrientes puede ser remediada con beneficios substanciales para la salud de las mujeres y los niños.

Los patrones dietéticos resultan en baja ingesta de varios nutrientes simultáneamente. Además de mejorar el régimen alimenticio de las mujeres, los suplementos de múltiples vitaminas y minerales deberían ser parte de una estrategia para mejorar el estado de micronutrientes entre las mujeres de los países en desarrollo. Este documento suministra a los gerentes de programas la información que facilita la incorporación de múltiples suplementos de micronutrientes en los programas para mejorar la salud y el estado nutricional de las mujeres.

## ¿Por qué la malnutrición en micronutrientes es motivo de preocupación entre las mujeres de los países en desarrollo?

La mala calidad del régimen alimenticio y no la cantidad es el principal determinante de la inadecuada situación en cuanto a micronutrientes de las mujeres de los países en desarrollo (Allen y Ahluwalia, 1997). Las poblaciones de bajos ingresos obtienen la mayor parte de sus calorías consumiendo alimentos básicos de bajo costo y poca cantidad de alimentos más costosos, tales como productos animales, frutas y vegetales, que son ricos en micronutrientes. En el recuadro 1 se comparan las ingestas de alimentos de mujeres de los Estados Unidos con las de varios países en desarrollo.

La promoción de mejoras en la ingesta de alimentos a menudo se basa en incluir pequeñas cantidades de alimentos animales y en aumentar las frutas y los vegetales en la dieta (Underwood, 1994), tales como la que se muestra en el cuadro 1. Este ilustra una dieta asiática relativamente buena basada en arroz y trigo para mujeres que consumen pocas calorías. Los alimentos básicos incluidos el arroz, el trigo, el mijo, las papas y el maíz aportan la energía y la proteína

### Recuadro 1 ¿Qué alimentos suelen ser escasos en la alimentación de las mujeres de los países en desarrollo?

- ♦ En comparación con países de Europa y otros países desarrollados, el consumo de productos animales entre las mujeres suele ser más bajo en los países en desarrollo. Por ejemplo, en los Estados Unidos 60% del consumo calórico proviene de productos animales (Allen et al., 1992)
- ♦ Entre las mujeres embarazadas de un estudio comunitario realizado en México, solamente 7% del total de calorías provenían de productos animales. Las tortillas aportaban 64% de las calorías, que ilustra la poca variedad de su alimentación (Allen et al., 1992).
- ♦ En un estudio corolario realizado en Egipto, las mujeres embarazadas consumían solamente 17% de calorías de productos animales y 35% de calorías del pan tradicional (Kirksey et al., 1992).
- ♦ Las frutas y las vegetales suelen encontrarse solamente en ciertos períodos

**Cuadro 1. Vitamina A, zinc, calcio y folato en un régimen asiático «relativamente bueno» que responde a las CDR para la vitamina A**

Alimento	Cantidad	Vit.A UI	Zinc mg	Calc. Mg	Folato g	Kcal
Arroz (cocido)	3 tazas (525g)	0	1.63	99	21	598
Lentejas (cocidas)	½ taza (150g)	8	1.26	19	179	115
Papas	1 papa (122g)	0	0.36	6	11	113
Pan con harina integral/ chapatti	2 rebanadas (92 g) 1 chapatti (92g)	0	1.38	30	43	256
Aceite	2 cdas. Soperas (28g)	0	0.01	0	0	200
Pescado	1 trozo (100g)	115	0.83	103	17	146
Mangos	1 peq. (100g)	3,894	0.04	10	14	65
Bananas	1 peq. (101 g)	81	0.16	6	19	93
Col (verde)	100 g	7,400	0.24	72	13	28
Azúcar	2 cdas. Soperas (24g)	0	0	0	0	96
<b>Total</b>		<b>11,498</b>	<b>5.91</b>	<b>345</b>	<b>317</b>	<b>1710</b>
<b>Alimentos ricos en folato</b>						
Naranjas	1 grande (184g)	377	0.13	74	56	86
Garbanzos	½ taza (120g)	29	1.27	18	80	143
Espinacas (cocidas)	½ taza (90g)	7.371	0.68	122	131	21
<b>Alimentos ricos en zinc</b>						
Carne de res	100 g	0	6.8	8	8	211
Hígado de aves	1 hígado = 6 g	983	0.26	0.84	46	39
<b>Alimentos ricos en calcio</b>						
Leche de vaca (completa)	1 taza (244 g)	307	0.9	291	12	150
Col china	1 taza (170 g)	4.365	0.29	158	69	20
<b>CDR mujeres 25–50 años</b>		<b>8,000*</b>	<b>12</b>	<b>1,000**</b>	<b>400**</b>	
<b>CDR embarazadas</b>		<b>8,000*</b>	<b>15</b>	<b>1,000**</b>	<b>600**</b>	
<b>CDR lactancia</b>		<b>13,500*</b>	<b>15</b>	<b>1,000**</b>	<b>400**</b>	

\* La conversión de RE a UI se basa en 1 RE = 3.33 UI retinol ; 1 RE = 10 UI de carotenoide provitamina A. Este nivel de CDR supone que el alimento contiene esencialmente betacaroteno. \*\*Se indican las CDR publicadas más recientemente, que para el zinc y vitamina A son las de 1988; para el calcio y el folato son las de 1998. Las CDR de 1998 fijan niveles de consumo promedio (CP) y no las CDR para el calcio.

necesarias, pero pocos micronutrientes, excepto cuando se han enriquecido.

La dieta que figura en el Cuadro 1 tiene 41% de calorías procedentes de alimentos básicos y sólo 9% de productos animales. No obstante, aun esta dieta puede ser difícil de promover a todo lo largo del año, debido a la disponibilidad estacional de frutas (mangos) y el costo relativamente alto de algunos alimentos (pescado, lentejas), que los pondrían fuera del alcance de los muy pobres. Si bien esta dieta excede los requerimientos de vitamina A (ya que aporta más de 11 000 IU de vitamina A), otros alimentos con alto contenido de zinc, calcio y folato todavía serían necesarios para satisfacer la

cantidad dietética recomendada (CDR). Los productos de carne animal, tales como la carne roja o el hígado son necesarios para aportar suficiente zinc y hierro. Otras fuentes ricas en calcio (tales como el repollo chino, el brócoli, las nueces o los productos lácteos) se necesitan para que esta dieta cumpla con los requisitos en cuanto a calcio. Otras legumbres y vegetales de hojas verdes (tales como espinacas o acelgas) son importantes para dar suficiente folato.

Mejorar la ingesta de micronutrientes por medio de enfoques dietéticos que diversifiquen el régimen alimentario y aumenten el consumo de alimentos ricos en micronutrientes es una estrategia

importante para mejorar la salud de las mujeres. No obstante, debido a las enormes limitaciones económicas, las cosechas estacionales, la producción limitada, la infraestructura deficiente para distribuir alimentos producidos en otras zonas, y los patrones de consumo de alimentos, se necesitan también otros medios de mejorar la ingesta de micronutrientes. Hasta en el Reino Unido, una prueba aleatoria controlada ilustra que el enriquecimiento y el uso de suplementos tienen más efectos benéficos sobre el estado en cuanto a micronutrientes que las mejoras en la dieta (Cuskelly, McNutty, y Scott, 1996).<sup>1</sup>

El enriquecimiento de alimentos básicos se usa cada vez más para mejorar la ingesta de micronutrientes, pero muchos nutrientes que faltan en la dieta actualmente no se incluyen en la premezclas de fortificantes por razones técnicas y de otro tipo.

A medida que los países amplían sus esfuerzos de fortificación, hay muchas

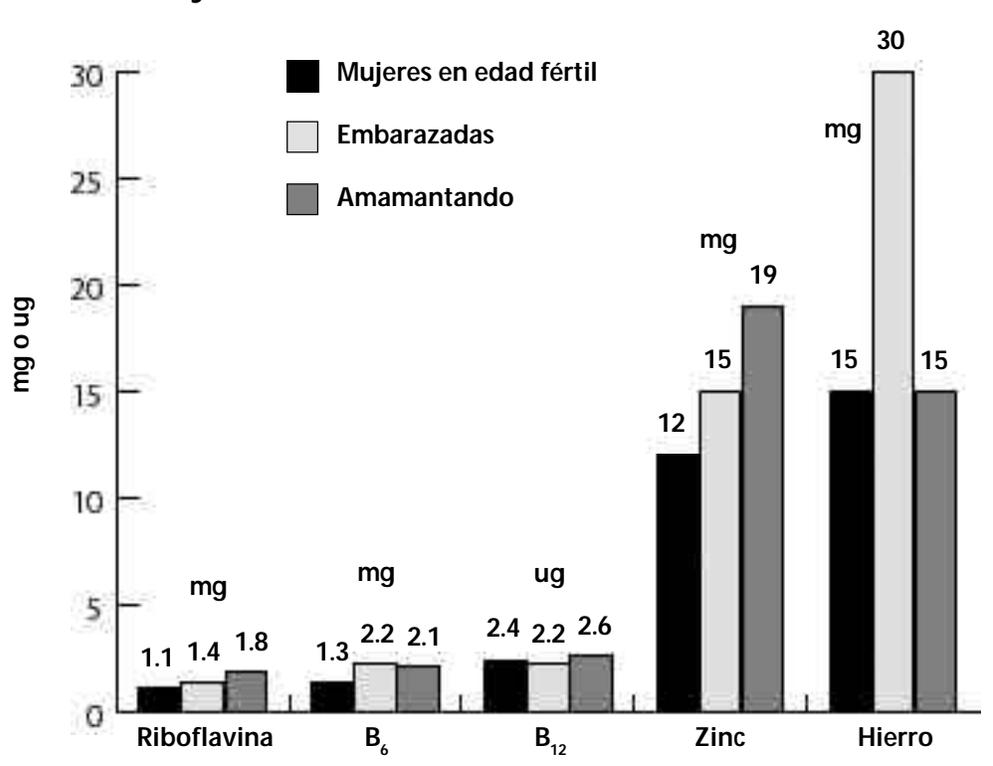
medidas logísticas y de control de calidad necesarias para que se agreguen los fortificantes y se sostengan a los niveles apropiados. También será necesario asegurar que la población destinataria consuma suficientes cantidades de los productos enriquecidos. No obstante, hasta en los países desarrollados donde el enriquecimiento de los alimentos ha sido una práctica constante, debido a la baja ingesta de ciertos alimentos y a la cantidad limitada de alimentos enriquecidos, proporciones considerables de mujeres consumen menos de las cantidades adecuadas de micronutrientes.

### ¿Cuál son las pruebas del consumo inadecuado de micronutrientes entre las mujeres?

Lo adecuado de una dieta para las mujeres está determinado por la comparación de su ingesta promedio de nutrientes con los niveles recomendados de ingesta como la cantidad dietética recomendada (CDR) (apéndices 1a-1c). Las

**Nota 1:** Las mujeres que recibieron suplementos de ácido fólico tuvieron ingestas considerablemente más altas en comparación con las que recibieron alimentos enriquecidos, alimentos ricos en folato, consejos sobre qué alimentos debían consumir para mejorar su estado en cuanto a folatos, o los grupos de control. Las mejoras del folato en los glóbulos rojos fueron de cuatro a cinco veces más altas en los grupos que recibieron suplementos o alimentos enriquecidos en comparación con los grupos que recibieron el folato en la dieta o que los que recibieron consejos sobre alimentación. Sin embargo, estos dos últimos grupos siguieron mostrando algunas mejoras del folato en los glóbulos rojos con respecto a los grupos de control.

**Figura 1. Comparaciones de CDR para mujeres en edad fértil, embarazo y lactancia**



CDR se calculan como la media del requerimiento de un nutriente dado + 2 desviaciones estándar. Las ingestas promedio de micronutrientes se notifican entonces como porcentajes de las CDR. Si la ingesta media de un grupo supera el 100% de las CDR, la probabilidad de que un individuo de ese grupo registre ingestas inadecuadas es bastante pequeña (menos de 3%). A medida que la ingesta media de la población disminuye por debajo del 100% de la CDR, el riesgo de carencias en los individuos aumenta.

La figura 1 compara las más recientes CDR de los Estados Unidos para las mujeres en edad fértil (25-50), mujeres embarazadas y mujeres que están amamantando. Como se ilustra, las CDR aumentan substancialmente durante el embarazo y la lactancia para varios nutrientes. La dieta de muchas mujeres actualmente en los países en desarrollo no

cubren ni siquiera las CDR más bajas para mujeres en edad fértil. Se torna cada vez más difícil asegurar dietas adecuadas para las mujeres embarazadas o que están amamantando ya que tienen exigencias mayores.

Las encuestas de las ingestas dietéticas se realizan en forma habitual en Europa y los Estados Unidos pero son menos comunes en los países en desarrollo debido a su costo elevado y a las dificultades técnicas. Se han realizado estudios localizados que indican que la ingesta baja de micronutrientes es común en muchas zonas pobres. El recuadro 2 da ejemplos de varios estudios en todo el mundo que revelan bajas ingestas entre mujeres adolescentes y adultas para varios nutrientes, entre ellos hierro, vitamina A, zinc, folato, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, y riboflavina y calcio.

### Recuadro 2 ¿Cuál es la prueba de bajo consumo de micronutrientes entre las mujeres de los países en desarrollo?

- En México, Perú y Argentina se observó un consumo de menos de las dos terceras partes de la CDR para **vitamina A** en mujeres adultas o adolescentes (Allen, 1993, CESNI, 1992 notificado por Mora y Mora (a), OPS, 1998).
- Estudios realizados en Brasil, Guatemala, México, India, Nepal, Nigeria, Malawi, Egipto y Kenya notificaron ingestas medianas de menos de dos tercios de la CDR para el **zinc** (Gibson, 1994; Allen, 1993; Caulfield, Zavaleta, Shankar, y Meriardi, 1998; Mora y Mora(b), OPS, 1998).
- La OMS (1996) informa que varias encuestas nacionales sobre alimentación han demostrado que las ingestas no tienen probabilidades de satisfacer los requerimientos en **zinc y cobre** para la mayoría de los grupos de edad en África, el Mediterráneo Oriental, el Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental.
- En África del Sur, entre mujeres de la India y mujeres negras del campo consumían menos de dos terceras partes de la CDR para el **folato** (Robertson et al., 1997).
- La ingesta dietética promedio de **B<sub>6</sub>** era menor que las dos terceras partes de la CDR para mujeres embarazadas y amamantando en Egipto y Kenya (McCullough et al., 1990); Neuman et al., 1992).
- En México y Kenya, las mujeres consumían menos de las dos terceras partes de la CDR para la vitamina **B<sub>12</sub>** (Neuman et al., 1992).
- En México, Egipto y Kenya, las mujeres consumían menos de las dos terceras partes de la CDR para la **riboflavina** (Allen, 1993; Neuman et al., 1992).;
- En Colombia, Tailandia, Jamaica (Repke y Villar, 1991) y en la India (Banji y Lakshmi, 1998) se notificaron ingestas de **calcio** inferiores a la CDR.

La figura 2 da resultados sobre la ingesta de micronutrientes de varias encuestas efectuadas en todo el país por la Oficina Nacional de Vigilancia de la Nutrición de la India. Como se muestra, las mujeres embarazadas y que están amamantando presentan las tasas más bajas de varios micronutrientes, especialmente hierro, vitamina A, riboflavina y calcio. (Banji y Lakshmi, 1998).

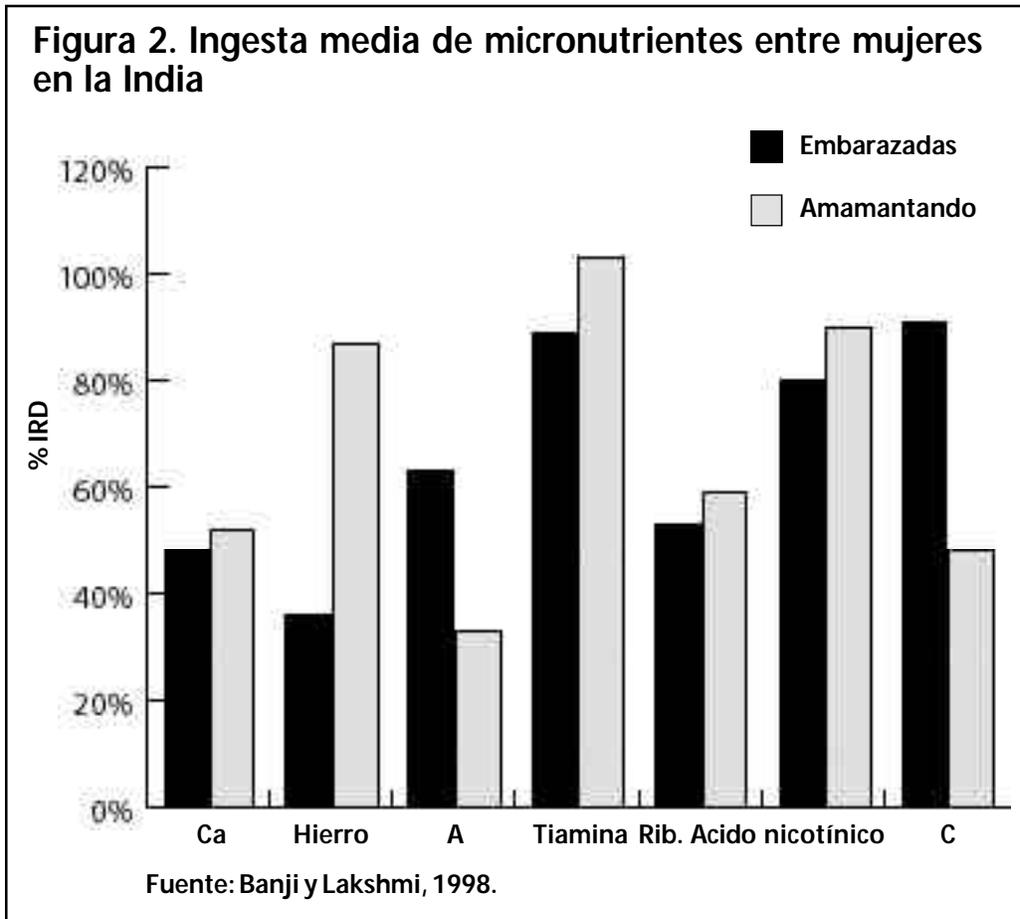
**¿Cuál es la prevalencia de las carencias de micronutrientes en mujeres?**

Cuando las mujeres tienen carencias en micronutrientes, presentan niveles bajos de ellos en el suero, los glóbulos rojos o los tejidos. A medida que la carencia se acentúa, es posible observar signos clínicos. En las encuestas nacionales se han realizado pocas evaluaciones de las carencias de micronutrientes, excepto para el hierro, el yodo y la vitamina A. No

obstante, los datos de estudios en menor escala indican que las carencias de micronutrientes como el zinc, los folatos, las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, y la riboflavina entre otros son observables en muchas subpoblaciones. El recuadro 3 presenta datos de algunos de esos estudios.

**¿Cuáles son los efectos de las carencias de micronutrientes en las mujeres?**

Como ya se ha dicho, la alimentación deficiente entre muchas mujeres de los países en desarrollo da como resultado una ingesta insuficiente de varios nutrientes. Unido a las infecciones y a las infestaciones que aumentan la demanda de micronutrientes, ocurren carencias que deterioran la salud de las mujeres; el resultado de sus embarazos y el crecimiento, desarrollo y salud de los hijos a los que están amamantando.



**Efectos sobre la salud de las mujeres**

Las consecuencias de la carencia de hierro y de yodo sobre la salud de las mujeres son bien conocidas. La carencia de hierro afecta el funcionamiento de varios órganos; en las mujeres deteriora

su capacidad de trabajo (Yip et al., 1998), y en las adolescentes entorpece el aprendizaje (Wattkins y Politt, 1998). La carencia de yodo causa bocio en las mujeres y deteriora el funcionamiento intelectual (Fernald, 1998).

**Recuadro 3. ¿Cuál es la prevalencia de las carencias de micronutrientes en las mujeres?**

- Por lo menos 50 millones de mujeres embarazadas y 320 millones no embarazadas en los países en desarrollo sufren de anemia debido principalmente a la carencia de **hierro** (Stoltzfus, 1995).
- La carencia de **yodo** y el bocio entre las mujeres todavía se encuentra en muchas partes de la India y de África, y en partes aisladas de América Latina y de Europa Oriental.
- En Nepal, 20% de las embarazadas y 27% de las que se encuentran en el período de posparto (West et al., 1997) sufrían de carencia de **vitamina A** (sobre la base del retinol sérico < 20 g/dl). En Indonesia, 18% de las mujeres en el período de posparto tenían carencias (< 70 mol/l). En una encuesta nacional en Costa Rica, 25% de las mujeres urbanas y 31% de las mujeres del campo tenían niveles bajos de retinol sérico (Ministerio de Salud, notificado por Mora y Mora (a) OPS, 1998). En Nepal, se observó ceguera nocturna en 18% de las embarazadas y en 8% de mujeres que estaban amamantando (Katz et al., 1995) y en Bangladesh en 1.3-2.4% de las mujeres en edad fértil (Bloem, DePee y Darnton Hill, en imprenta).
- En Indonesia, un estudio de mujeres en el período de posparto observó que 24% sufrían de carencia de **zinc** (Wieringa et al., 1997), y un estudio de mujeres embarazadas en Perú encontró que 60% (Caulfield et al., 1997b) sufrían de carencia de zinc (zinc en plasma < 10.71 mol/l). En Egipto, 33% estaban clasificadas como deficientes en zinc (< 8.5 mol/l) (Kirskey et al., 1994).
- La carencia de **folatos** es un problema en algunas partes de la India, de Africa Occidental y de Birmania (Sloan et al., 1992). En un estudio hecho en Kenya, 6-8% de la anemia durante el embarazo se relacionaba con la deficiencia en folato entre el 48% de las mujeres embarazadas que estaban anémicas (Calloway, 1988).
- El estado subóptimo en cuanto a la **vitamina B<sub>6</sub>** fue observado en Egipto entre más de una tercera parte de las mujeres que estaban amamantando, basado en las bajas concentraciones de la vitamina en la leche materna (Kirskey et al., 1994).
- Se observó baja concentración sérica de vitamina **B<sub>12</sub>** entre mujeres embarazadas y que estaban amamantando en México, y se notificó baja concentración de vitamina **B<sub>12</sub>** en la leche materna en Kenya (Allen, 1995). En la India, la carencia de vitamina **B<sub>12</sub>** estaba generalizada debido a la limitación estricta al consumo de productos animales.
- La carencia de **riboflavina** se considera endémica en Gambia, y es común en otras partes de África, la antigua Unión Soviética, Indonesia y China (Powers, 1998). Los estudios realizados por el Instituto Nacional de Nutrición de la India determinaron que más de dos terceras partes de las mujeres sufrían de carencias de riboflavina (Banji y Lakshmi, 1998).

Recientes pruebas controladas con placebo ilustran los beneficios que se observan en la salud de las mujeres al mejorar su situación en cuanto a vitamina A.

El aumento de la ingesta de vitamina resulta en:

- ♦ Reducción de la gravedad de la morbilidad de mujeres en Nepal (West et al., 1997; Christian et al., 1997)
- ♦ Disminución de la anemia en mujeres embarazadas y en período de posparto en Nepal (Stoltzfus et al., 1997) y entre adolescentes en Indonesia (Angeles-Agdeppa et al., 1997); y
- ♦ Reducción de las tasas de malaria (*Plasmodium vivax*) en mujeres en Nepal (Stoltzfus et al., 1997)

Según han demostrado estudios epidemiológicos en gran escala el aumento de la ingesta tanto del ácido fólico como de la vitamina B<sub>6</sub> se relaciona con disminución del riesgo de cardiopatía coronaria mortal (CC) y de infartos no mortales del miocardio y con riesgo reducido de arteriosclerosis entre mujeres (Rimm et al., 1998; Robinson et al., 1998). A medida que la morbilidad y la mortalidad de mujeres debida a la cardiopatía coronaria aumenta en los países en desarrollo, incluso en muchas partes de América Latina (Peña, 1995) estos beneficios se tornarán cada vez más fundamentales.

La osteoporosis es un problema creciente a medida que la edad promedio de la población de mujeres en los países en desarrollo aumenta. La ingesta de calcio y de vitamina D a lo largo de la vida de una mujer son sumamente importantes.

- ♦ Una prueba de placebo controlada sobre la suplementación con calcio (1.000 mg de carbonato de calcio) de mujeres en período de posparto en los Estados Unidos resultó en menos pérdida ósea o aumento en la densidad de la columna lumbar en mujeres después del parto, aunque no hubo cambios en la masa ósea o en la densidad mineral ósea del antebrazo (Kalkwarf et al., 1997).

Otros beneficios para la salud de la mujer de la mejora del estado en cuanto a micronutrientes son indirectos. La disminución de la anemia conduce al aumento de la productividad, lo que a su vez puede generar mayores ingresos y mejoras generales en la alimentación, la atención de salud y la higiene. El aumento de los niveles de vitamina B<sub>6</sub> y de hierro en las madres puede aumentar la atención que se presta a la crianza de los hijos con posibles beneficios para la salud y el desarrollo de los niños. Por ejemplo, en Egipto, las madres que sufrían deficiencias de vitamina B<sub>6</sub> estaban menos atentas a las vocalizaciones de sus hijos y mostraban intervenciones menos eficaces a las necesidades de los niños y era más probable que esas madres confiaran el cuidado de los niños a sus hermanos de más edad en comparación con las madres que presentaban un mejor estado en cuanto a la vitamina B<sub>6</sub> (McCullough et al., 1990).

#### **Efectos sobre los resultados del embarazo**

Ramakrishnan et al. (1998) resumieron la relación entre el estado de micronutrientes y el resultado del embarazo en una reseña reciente. Ellos sugieren que hay pruebas sólidas de que la suplementación con zinc y manganeso mejora el peso al nacer y reduce los casos de niños prematuros, y que la suplementación con calcio mejora el peso al nacer, y reduce los casos de niños prematuros y la preeclampsia, especialmente en grupos de alto riesgo. Sobre la base de resultados de pruebas epidemiológicas, ellos sugieren que varios otros nutrientes influyen en el resultado del embarazo (entre ellos el bajo peso al nacer, los nacimientos antes de término, la ruptura prematura de las membranas [RPM], la muerte del feto y la preeclampsia). Estos nutrientes incluyen hierro, yodo, vitamina A, ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina D.

Una reseña de las intervenciones nutricionales en pruebas aleatorias controladas y su efecto en la prevención del retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) fue preparada recientemente por la

Organización Mundial de la Salud (OMS) (de Onis et al., 1998). Había solamente dos pruebas de hierro, cuatro de zinc, dos de magnesio, cinco de calcio, cinco de folato, y una de vitamina D que los autores consideraron diseñadas adecuadamente para evaluar sus impactos. De estas 19 pruebas, solamente seis fueron realizadas en países en desarrollo, donde el estado inicial sobre micronutrientes tiene más posibilidades de ser peor que en los países desarrollados. Los autores observaron que la suplementación con folatos parece reducir la incidencia de bajo peso al nacer de niños a término y que la suplementación con zinc y con magnesio puede tener efectos benéficos y debe ser estudiada más a fondo.

Las pruebas aleatorias controladas han examinado el efecto que tienen las dosis diarias de calcio entre mujeres embarazadas sobre el resultado del embarazo (Bucher et al., 1996). Análisis recientes de la base de datos Cochrane de pruebas aleatorias controladas de mujeres embarazadas que consumen ingestas bajas de calcio con respecto al punto de referencia (< 900 mg/día), encontraron mejoras en la salud materna que eran substancialmente mayores que el impacto de la suplementación de calcio observada entre mujeres con altas ingestas de calcio (Villar y Belizán, en imprenta). Entre las mujeres con bajo consumo de calcio con respecto al punto de referencia, se redujo el riesgo de elevada presión arterial a la mitad (riesgo relativo (RR)= 0.49, 95% intervalo de confianza (IC) 0.38-0.62). El riesgo de preeclampsia también se redujo significativamente (RR= 0.32, 95% IC 0.21-0.49). Entre las mujeres con alto riesgo de hipertensión, se observó también una importante reducción en los partos antes de término (RR= 0.42; 95% IC 0.23-0.78).

Una investigación en Nepal reveló que la **mortalidad materna** disminuyó en aproximadamente la mitad en mujeres que recibieron **vitamina A** por lo menos durante tres meses antes y durante el embarazo (West et al., 1997; UNICEF, 1998). En el estudio de Nepal, la prevalencia de anemia por **carencia de hierro** en el embarazo (hemoglobina < 11

g/dl) se redujo de 76% en los controles a 69% entre los que recibían **vitamina A** (Stoltzfus et al., 1997).

El mejoramiento del estado de folatos antes del embarazo está asociado con reducciones en los defectos del tubo neural (tales como espina bífida). Se calcula que más de 200.000 de estos defectos en todo el mundo podrían evitarse mejorando la situación de folatos antes del embarazo (Molinari, 1993). En el norte de China, se calcula que 10 % de la tasa de mortalidad infantil (TMI) se debe a defectos del tubo neural. En Sudáfrica se han notificado altas tasas (6/1.000 en 1986 en el Transkei, y 3.6/1.000 en la provincia del Norte (Robertson et al., 1997). Las pruebas aleatorias controladas en el Reino Unido, Hungría, Israel, Australia, Canadá, Rusia y Francia redujeron los defectos del tubo neural con un efecto protector de 72% (MRC Vitamin Study Research Group, 1991; Czeize and Dudas, 1992). Unos cuantos estudios más han mostrado beneficios de la suplementación múltiple en la prevención del paladar hendido y otros tipos de defectos congénitos (Li, et al., 1995; Shaw et al., 1995; Yang et al., 1997). La mejora del estado de micronutrientes, especialmente de folatos, antes del embarazo, por lo tanto ayudaría a que disminuyera la mortalidad infantil mediante la reducción de estos defectos.

La suplementación múltiple también podría ser beneficiosa para las mujeres VIH-positivas. Cuando se dieron suplementos a mujeres embarazadas VIH-positivas en Tanzania en una prueba aleatoria controlada, el riesgo de bajo peso al nacer se redujo en 44%, los nacimientos antes de término (< 34 semanas de gestación) en 39%, y el pequeño para la edad gestacional en 43% (Fawzi et al., 1998). El papel que desempeñan los suplementos en la transmisión del VIH a los lactantes se está estudiando actualmente; sin embargo, se observaron mejoras significativas en la inmunidad de la madre asociadas con el uso de suplementos.

### ***Efectos sobre la salud y el estado nutricional de los lactantes amamantados***

El estado de micronutrientes en las mujeres que están amamantando influye en la calidad de la leche materna. Allen (1994) sugiere la clasificación de los nutrientes para las mujeres que están amamantando sobre la base de su relación con la calidad de la leche materna.

Las carencias en los micronutrientes clasificados como Prioridad 1 (tiamina, riboflavina, vitamina A, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, yodo y selenio en las mujeres embarazadas resulta en bajas concentraciones en la leche y tienen efectos negativos sobre los lactantes. El aumento de la ingesta de micronutrientes Prioridad 1 por la madre resulta en concentraciones mejoradas en la leche materna y en el mejoramiento en el estado del lactante puesto que el depósito fetal de estos nutrientes es bajo y la leche materna es la principal fuente de nutrientes para los lactantes.

Las concentraciones de los micronutrientes Prioridad II (ácido fólico, vitamina D, calcio, hierro, cobre y zinc) en la leche materna están relativamente protegidas aunque la madre tenga carencias, y las concentraciones de leche materna se ven relativamente poco afectadas por la suplementación dada a la madre. No obstante, la madre es especialmente vulnerable a sufrir mayores agotamientos de micronutrientes durante la lactancia, y la suplementación posnatal tiene más probabilidades de beneficiar a la madre que a su hijo.

El mejoramiento de la ingesta de hierro durante el embarazo puede mejorar la situación en cuanto a hierro de los recién nacidos. Esto se demostró recientemente en Perú en una prueba controlada con placebos en la cual la transferencia de hierro a los lactantes aumentaba significativamente con la suplementación de las mujeres embarazadas con 60 mg de hierro (O'Brien et al., 1998).

En una prueba aleatoria controlada de mujeres de estado socioeconómico bajo que estaban amamantando en los Estados Unidos se comprobó que la

suplementación con multivitaminas aumentaba la concentración en la leche materna de las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> y de folato (Sneed, Zane and Thomas, 1981). Antes y después de una prueba de suplementos que contenían tiamina, riboflavina, ácido nicotínico y vitamina C hecha entre mujeres que estaban amamantando en Gambia, el contenido de vitaminas en la leche materna mejoró para estos nutrientes (Prentice et al., 1983).

La mejora del estado en cuanto a vitamina A durante el embarazo y /o la lactancia se ha demostrado que mejora la vitamina A en la leche materna en Bangladesh (Rice et al., 1997), Indonesia (Stotzfus et al., 1993; Tanuminhardjo et al., 1996), y Guatemala (Arroyave et al., 1974).

### **¿Cuál es el papel de los suplementos de múltiples micronutrientes?**

En los párrafos anteriores se ha demostrado la prevalencia de ingestas bajas de muchos micronutrientes en los países en desarrollo, las deficiencias asociadas y sus consecuencias. Hasta la fecha la mayoría de los programas de suplementación han suministrado hierro/ácido fólico a las mujeres embarazadas y algunos también han distribuido vitamina A o hierro/ácido fólico a mujeres en el período del posparto.

No obstante, puesto que las mujeres sufren múltiples carencias, el uso de múltiples suplementos debe tenerse en consideración (Trowbridge et al., 1993). La NAS (1998) sugiere que una estrategia para promover un mayor consumo de múltiples micronutrientes simultáneamente sería más eficaz que la promoción de unos cuantos. La combinación de múltiples micronutrientes en un mecanismo único de consumo se ha sugerido como una forma eficaz, en función de los costos, de lograr múltiples beneficios (Yip, 1997, Alnwick, 1998).

### ¿Mejoran los suplementos de múltiples micronutrientes los niveles de nutrientes?

Dar a las mujeres suplementos con un nutriente único es una forma eficaz de mejorar la situación en cuanto a micronutrientes, y es un enfoque de largo plazo utilizado en la práctica clínica cuando se encuentran carencias. No obstante, algunos han cuestionado la eficacia de los micronutrientes combinados dentro de un suplemento debido a posibles interacciones de los nutrientes o interferencias en su absorción (Allen, 1998; Argiratos y Samman, 1994). La siguiente sección resume los resultados de pruebas aleatorias controladas que ilustran que los suplementos combinados son eficaces para mejorar el estado de micronutrientes (véase Apéndice 7).

- ♦ Los suplementos diarios de **vitamina A** (retinol) con **hierro** (hierro elemental) aumentaron la hemoglobina y tuvieron un mayor impacto en reducir la anemia en mujeres embarazadas en Indonesia que el hierro solo (Suharno et al., 1993; Suharno et al., 1992).
- ♦ Un suplemento múltiple que contenía hierro, vitamina A, y otros nutrientes redujo tanto la **anemia** como la carencia en **vitamina A** en adolescentes de Indonesia<sup>2</sup> (Angeles - Agdeppa, 1997).
- ♦ Una bebida fortificada con múltiples micronutrientes suministrada diariamente a escolares de Tanzania mejoró su **estado de hierro** (medido por la ferritina sérica) significativamente después de seis meses (Ash, Tatala, Forngillo et al., 1998).
- ♦ Suplementos múltiples con **vitamina A** resultaron en un aumento en la vitamina en plasma durante el parto en mujeres embarazadas VIH positivas en Tanzania (Fawzi et al., 1998).
- ♦ Si bien la absorción de zinc como de hierro se inhibe al combinarse (O'Brien et al., 1998), se encontraron mejoras tanto en **hierro** como en **zinc**

en mujeres embarazadas que recibían suplementos en Perú (Caulfield et al., 1997) y en niños en México (Rosado et al., 1997).

- ♦ En un estudio realizado en México, se asignaron niños aleatoriamente para recibir una bebida (por cinco días a la semana) fortificada con zinc (20 mg de zinc metionina), hierro (20 mg de sulfato de hierro), zinc y hierro, o un placebo (Muñoz et al., 1997). Después de 12 meses tanto la suplementación con zinc como con hierro (solos o combinados) condujeron a aumentos de **retinol** en plasma.
- ♦ Los suplementos múltiples conteniendo **ácido fólico** aumentaron el estado de folatos en mujeres en edad fértil en Hungría (Czeizel y Dudás, 1993).
- ♦ Los suplementos múltiples conteniendo **B<sub>6</sub>** resultaron en niveles incrementados de B<sub>6</sub> entre mujeres que estaban amamantando en los Estados Unidos (Sneed et al., 1981).
- ♦ Un grupo de mujeres que estaban amamantando en Gambia que recibieron sulfato ferroso más **riboflavina** mostraron un aumento significativo en el hierro circulante en plasma y en los depósitos de hierro (Powers, Bates and Lamb, 1985).

### ¿Cuáles son las políticas y los programas actuales para los suplementos?

El UNICEF recabó información sobre políticas gubernamentales relacionadas con la suplementación con hierro y ácido fólico y el enriquecimiento con hierro de productos básicos. Se enviaron cuestionarios a 163 países donde el UNICEF tiene programas, y 57 contestaron. Las políticas para la distribución universal de hierro o hierro/ácido fólico durante el embarazo eran evidentes en 49 de 57 países (86%) (Dalmiya, 1998). La mayoría de los países distribuyeron hierro como sulfato ferroso, pero Tailandia y Cuba suministraron fumarato ferroso (Dalmiya, 1998). En partes de la India, el hierro, el ácido fólico y la vitamina B<sub>12</sub> se distribuyen a las mujeres embarazadas.

**Nota 2.** Los suplementos que contienen hierro, ácido fólico y vitaminas A y C resultaron en reducción de la anemia y de la carencia de vitamina A, cuando se tomaron a diario o semanalmente. La dosis diaria utilizada en el estudio fue de 60 g de hierro y 750 g de retinol y hubo más efectos secundarios relacionados con el hierro en el grupo que tomó el hierro a diario.

Aunque existen programas en todo el mundo, la eficacia de los programas de suplementación con hierro/ácido fólico para las mujeres durante el embarazo ha sido cuestionada (Yip, 1996). Las evaluaciones de los programas han demostrado hasta ahora que este enfoque tiene beneficios limitados. Aparte de la cobertura limitada y del bajo cumplimiento, la focalización en mujeres embarazadas ofrece un período insuficiente para reducir la carencia de hierro. Además, puesto que la alimentación en los países en desarrollo es limitada en muchas otras vitaminas/minerales esenciales, necesarios para la absorción, el transporte, e metabolismo y el uso del hierro/ácido fólico, la eficacia de los esfuerzos incluyendo sólo estos nutrientes son limitados aunque tengan éxito en aumentar el uso de suplementos entre las poblaciones destinatarias.

El uso de hierro/folatos para mujeres en el posparto fue notificado por UNICEF solamente en cuatro países, Bangladesh, Pakistán, Omán y Bhutan.

En base de los informes de las oficinas de campo del UNICEF (UNICEF/OMS, 1995), de 78 países con carencia de vitamina A, 46 tenían políticas para dar suplementos a las madres en el período de posparto con altas dosis de vitamina A. No obstante, en solo una quinta parte de todos esos países con carencia y sólo en una tercera parte de los que tienen políticas por lo menos 10% de las madres recibieron cápsulas de dosis altas de vitamina A después del parto. Una encuesta nacional realizada recientemente en Honduras, donde el sistema de salud pública llega eficazmente a las zonas rurales, reveló que solamente 13% de las mujeres<sup>3</sup> habían recibido cápsulas de dosis altas de vitamina A durante su último período posparto (Sec. de Salud Pública, 1997). Aun en los sitios en que se ha logrado una alta cobertura de las mujeres en período de posparto, es difícil mejorar los depósitos de vitamina A dando el suplemento una sola vez (Rice et al., 1997).

Solamente unos pocos países suministran suplementos de múltiples

micronutrientes por conducto del sistema de salud (véase Apéndice 2). En Cuba, se da a las mujeres embarazadas un suplemento múltiple que contiene 35 mg de hierro. En las visitas de atención prenatal, las mujeres embarazadas en Honduras reciben un suplemento prenatal de múltiples vitaminas/minerales y una tableta de hierro que contiene 60 mg de hierro (sulfato ferroso) (Caulfield 1997c). El contenido del suplemento prenatal ha cambiado a lo largo de los últimos años, y parece ser seleccionado sobre la base de ofertas recibidas durante el proceso de compras del Ministerio de Salud. El único país que distribuye múltiples vitaminas basándose en la población es Cuba, en respuesta a la epidemia de neuropatía relacionada con la carencia de tiamina y otros micronutrientes. La distribución nacional de suplementos a los cubanos de más de un año de edad empezó en 1993 (Macías-Matos et al., 1996).

El Gobierno de los Estados Unidos recomienda que todas las mujeres en edad fértil consuman diariamente suplementos que contengan 400 mg de ácido fólico (Oakley et al., 1998). Los Estados Unidos también recomiendan que las mujeres embarazadas consuman un suplemento que contenga 30 mg/diarios de hierro a partir de la primera visita prenatal con el objeto de reducir la carencia de hierro durante el embarazo (Yip et al., 1998).

Si bien en los Estados Unidos no hay una política reconocida sobre el uso de suplementos múltiples, 98% de los ginecólogos y los obstetras recomiendan suplementos a sus pacientes durante el embarazo, y 92% recomiendan específicamente suplementos prenatales (Levine, 1993). La Encuesta Nacional sobre Salud de la Madre y el Lactante, realizada en 1986, encontró que 81% de las mujeres dijeron haber tomado suplementos durante su último embarazo (Yu et al., 1996).

Las encuestas nacionales de salud por medio de entrevistas recaban información sobre adultos de los Estados Unidos en relación con el uso de suplementos en el año anterior. En la encuesta de 1987, 51% de todos los adultos notificaron que habían

**Nota 3.** Mujeres que viven en hogares con niños de 12 a 71 meses de edad; 9% de ellas estaban embarazadas en el momento de la encuesta.

consumido algún tipo de suplemento de vitamina o mineral el año pasado, 39% habían tomado un suplemento por más de dos días en el mes anterior y 23% notificaron que habían consumido un suplemento diariamente el año anterior (Subar y Block, 1990). Entre los grupos de edad de 25-34 años, 15% de hombres blancos y 23% de las mujeres blancas entrevistados tomaban un suplemento a diario. La encuesta de 1992 encontró que 27% de las mujeres tomaban un suplemento todos los días y 20% tomaban a diario múltiples suplementos (Sleskinski et al., 1995).

Una encuesta efectuada en Australia en 1983 encontró que 37% de las mujeres eran usuarias habituales de los suplementos (tomaban un suplemento de multivitaminas o minerales por lo menos una vez por semana), y otras 13% eran usuarias irregulares (Truswell, 1985, citado por Schrijver et al., 1993). En Finlandia, 14% de las mujeres usaron suplementos en 1985, y en el Reino Unido la investigación de mercado encontró que 31% de los adultos consumía suplementos en 1984 (Schrijver et al., 1993).

### ¿Qué aspectos deben considerarse al seleccionar suplementos de micronutrientes?

La selección de un suplemento adecuado para las mujeres en edad fértil exige decisiones acerca de lo siguiente:

- 1) ¿Qué estándares de referencia se utilizarán para determinar los niveles de nutrientes que se incluirán en los suplementos?
- 2) ¿Qué nutrientes y en qué cantidades se incluirán?
- 3) ¿Qué factores tienen que ser considerados al comprar suplementos?
  - a) disponibilidad de los suplementos
  - b) inocuidad
  - c) costos de los suplementos
  - d) calidad
  - e) aceptabilidad y cumplimiento

### ¿Qué normas de referencia se utilizarán?

Las normas de referencia utilizadas comúnmente para evaluar lo adecuado de las ingestas de micronutrientes los ha fijado el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (Academia Nacional de Ciencias/Consejo Nacional de Investigaciones), el panel del Reino Unido sobre Valores Dietéticos de Referencia del Comité de Aspectos Médicos de la Política Alimentaria (Departamento de Salud del Reino Unido) y la Organización Mundial de la Salud. Varios otros países europeos, la Unión Europea, Canadá y algunos países en desarrollo como China e India también han establecido normas de referencia, pero estos no se usan comúnmente para comparaciones internacionales de ingestas de nutrientes por la población.

Estas normas de referencia se basan en:

- 1) Requerimientos fisiológicos para los individuos sanos (por edad, sexo y estado reproductivo) sobre la base de:
  - a) ingestas asociadas con ausencia de enfermedades por carencia o para curar enfermedades por carencia
  - b) ingestas necesarias para mantener el equilibrio de los nutrientes; y
  - c) ingestas necesarias para mantener niveles circulantes o saturación de enzimas o concentración del nutriente en los tejidos (lo que permite el depósito del nutriente).
- 2) Biodisponibilidad de nutrientes (calculada como la proporción de nutrientes consumidos que son absorbidos)
- 3) Naturaleza de la dieta
- 4) Niveles de toxicidad del nutriente

Debido a la información que está surgiendo sobre los beneficios para la salud de los nutrientes consumidos a niveles más altos que las exigencias fisiológicas, algunas revisiones de los estándares de referencia ahora también toman en cuenta esos beneficios (por ejemplo, función del ácido fólico en la

**Nota 4.** Las INR se definen como la cantidad suficiente o más que suficiente para cubrir las necesidades nutricionales de prácticamente todas las personas sanas de una población, y por lo tanto exceden los requerimientos de ambos (Dept. de Salud, 1991). Al igual que sucede con las CDR, éstas se calculan como la media del requerimiento para un grupo de individuos + 2 desviaciones estándar de la media de los requerimientos.

**Nota 5.** En contraste con las CDR y las INR, las recomendaciones más recientes de la OMS incluyen dos conjuntos de requerimientos para cada nutriente, un requerimiento basal que es "la ingesta necesaria para prevenir signos patológicamente pertinentes y clínicamente detectables de deterioro de una función atribuible a inadecuación del nutriente" y un requerimiento normativo que es "la ingesta que sirve para mantener un nivel de depósito en los tejidos u otra reserva considerada... deseable." Además, en contraste con los requerimientos mencionados, las cifras de la OMS para los oligoelementos se dan para los límites inferiores de los intervalos inocuos de las ingestas medias de la población (que son más altos que los requerimientos normativos promedio individuales para un oligoelemento).

prevención de los defectos del tubo neural y de la cardiopatía coronaria).

Las CDR son recomendaciones destinadas a las poblaciones *sanas* de los Estados Unidos y por lo tanto tal vez subestimen las necesidades de las poblaciones de los países en desarrollo. Las CDR de los Estados Unidos son especiales para sexo y edad, y se dan valores separados para mujeres embarazadas y que están amamantando. Los valores de referencia más recientes publicados en 1998 se denominan aportes dietéticos de referencia (ADR) e incluyen las CDR y las ingestas adecuadas (IA) (IOM, 1997; IOM, 1998). Las ingestas adecuadas se basan en ingestas promedio que han demostrado sostener un estado nutricional definido (IOM, 1997) y se usan cuando las pruebas científicas son muy limitadas para desarrollar una CDR.

El Panel del Reino Unido sobre valores dietéticos de referencia en 1991 revisó su cantidades diarias recomendadas (conocidas también como CDR). El Reino Unido ahora utiliza el término Ingesta de Nutrientes de Referencia (INR) para ilustrar los requerimientos de un nutriente particular (Dept. de Salud, 1991)<sup>4</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) (OMS, 1996) establecieron límites superiores e inferiores de intervalos inocuos de ingestas medianas de la población para satisfacer los requisitos individuales basales o normativos de oligoelementos (tales como zinc, cobre, selenio, yodo, magnesio, etc.)<sup>5</sup> La OMS y la FAO ahora están revisando el estado para otros micronutrientes.<sup>6</sup>

La Administración de Alimentos y Medicamentos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), fija requisitos de rotulado para alimentos procesados o suplementos dietéticos. A diferencia de las RDA, que son específicos por sexo y edad, un conjunto único de valores de referencia, la ingesta diaria de referencia (IDR) se utiliza para propósitos de rotulado (USDA, 1995).<sup>7</sup> Las ingestas se basan en las CDR de 1968 porque cuando se establecieron por primera vez los

requisitos para rotulado, éstas eran las más recientes disponibles. En general, las IDR se fijan al nivel más alto para los subgrupos dentro de las CDR de 1968. Los suplementos de múltiples vitaminas y minerales se rotulan sobre la base de los porcentajes de las IDR referidas como valores diarios de referencia o valores diarios.

Los apéndices 1a-1b comparan IDR, CDR, INR y los valores de la OMS para mujeres en edad fértil, embarazadas o amamantando.

### ¿Cuáles nutrientes y en qué cantidades se incluirán?

Debido a que no hay consenso internacional sobre el nivel de nutrientes que deben incluirse en los suplementos, hemos sugerido una composición de suplemento para mujeres en edad fértil que se muestra en el cuadro 2. Esta formulación cumple parcialmente con los niveles IDR de los Estados Unidos, puesto que los niveles de los Estados Unidos los usan a menudo los fabricantes de suplementos para determinar sus formulaciones. Por lo tanto, estos niveles tienen más probabilidades en suplementos ya fabricados en los Estados Unidos y otras partes del Continente americano.

Algunos niveles se han modificado para tener en cuenta revisiones recientes en de las CDR en los Estados Unidos que no se incluyen en las IDR de los Estados Unidos. Debido al problema generalizado de carencia de hierro en los países en desarrollo, se sugiere dar 27 mg de hierro en lugar de la IDR de 18 mg. Este nivel es más bajo que el recomendado de 60 mg para la suplementación profiláctica con hierro de mujeres en edad fértil en zonas de gran prevalencia de carencia de hierro (Stoltzfus y Dreyfus, 1998). No obstante, se recomienda el hierro profiláctico diariamente por un período de uno a tres meses, y el suplemento propuesto debe tomarse diariamente por períodos más largos. El nivel de 27 mg reduce el riesgo de envenenamiento accidental por hierro entre niños pequeños y cumple con las normas de los Estados Unidos. Además, si las mujeres consumen suplementos, por lo

**Nota 6.** Los niveles inocuos de la ingesta de vitamina A, hierro, folato y vitamina B<sub>12</sub> se fijaron en 1988. Los valores para la tiamina, riboflavina y ácido nicotínico se fijaron en 1965, y para el calcio en 1961.

**Nota 7.** El único valor para un nutriente que ha cambiado drásticamente desde 1968 es el de la biotina, que tiene una IDR de 300 µg, mientras el valor más alto corriente de la IDR de 1988 es 30-100 µg. Hay IDR separadas para el embarazo y la lactancia, para niños de menos de dos años y para los de dos a cuatro años. Las fórmulas para biberones tienen requisitos diferentes para el etiquetado.

**Cuadro 2. Intervalos propuestos de nutrientes en un suplemento de múltiples micronutrientes**

Nutrientes	CDR U.S. para las mujeres en edad fértil 1988* , 1998**	IDR U.S.	Suplementos propuestos para las mujeres en edad fértil	Intervalos propuestos para los suplementos para mujeres e edad fértil
Vitamina A mg RE***	800*	875	875	500-1,300
Vitamina A UI***	2,664 retinol 8,000 betacaroteno	2,914 retinol 8,750 beta.	5,000	2,500-8,000
Vitamina D UI	200 (CA)**	400	400	100-400
Vitamina E UI	8**	30	30	8-30
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) mg	1.1**	1.5	1.5	0.8-1.6
Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavina) mg	1.1**	1.7	1.7	1.1-1.8
Acido nicotínico mg	14**	20	20	11.5-20
Folato mg	400**	400	400	400-1,000
Vitamina B <sub>6</sub> mg	1.3**	2	2	1.6-2.1
Vitamina B <sub>12</sub> mg	2.4**	6	6	2-2.6
Vitamina C mg	60*	60	60	60-100
Zinc mg	12*	15	15	7-25
Hierro mg	15*	18	27	15-29
Calcio mg	1,000 (CA)**	1,000		100-1,200
Fósforo mg	700**	1,000		0-1,200
Magnesio mg	Edad 19-30: 310** Edad 31-50:320**	400	100	100-400
Vitamina K mg	65*		65	0-65
Iodo mg	150*	150		0-200
Selenio mg	55*			30-75
Cobre mg	1.5-3* (ADEIA)	2	2	1.5-3
Manganeso mg	2-5* (ADEIA)			2-5
Fluoruros mg	3.1 (CA)**			0
Cromo mg	50-200* (ADEIA)			0-200
Molibdeno mg	30-100* (ADEIA)			0-250
Biotina mg	30 (CA)**	300		30-200
Ácido pantoténico mg	5 (CA)**	10		0-10
Colina	425 (CA)**			

\*\*\* 1mg RE = 3.33 UI retinol ou 10 UI betacaroteno.

menos dos veces por semana, estarán consumiendo una cantidad similar a muchos de los suplementos de hierro usados en las pruebas de suplementación semanal, que han resultado en mejoras en el estado de hierro entre adolescentes y mujeres en edad fértil (Angeles-Agdeppa et al., 1997).

El ácido fólico se incluye a la actual CDR de 400 µg y no al nivel más bajo de la IDR. El cobre se incluye porque tanto el hierro como el zinc pueden inhibir la absorción de cobre y el cobre se recomienda para incluirlo en suplementos que contengan hierro y zinc (NAS/NRC, 1989). Los niveles de calcio no se han recomendado debido a que se requieren cantidades muy grandes para satisfacer los requisitos de las IDR y la dificultad para producir una tableta, sencilla, pequeña que contenga suficiente calcio. No obstante, algo de calcio sería útil, dependiendo de la habilidad de los fabricantes para incluir calcio biodisponible.

Además de esta formulación propuesta en el cuadro 2 se dan los intervalos en los niveles apropiados de nutrición. Los intervalos pueden usarse para escoger formulaciones apropiadas que tal vez no satisfagan esta formulación exacta, pero que también serían apropiados para las mujeres de los países en desarrollo. Estos intervalos por lo general se basan en los niveles más bajos de las RDA, IRN o las recomendaciones de la OMS para mujeres en edad fértil y el máximo nivel de IDR, CDR, IRN o de la OMS para mujeres embarazadas o que están amamantando cuando estas son más altas que las IDR.

Administrar suplementos que contienen nutrientes menores del intervalo más bajo significaría que la dieta tendría que incluir una proporción más grande de los requisitos diarios para asegurar la ingesta adecuada por todas las mujeres. Los suplementos que contienen niveles de nutrientes por encima del intervalo superior no necesariamente serían peligrosos, pero podrían resultar en mezclas inapropiadas de nutrientes que podrían perjudicar su eficacia. Además, niveles

más altos podrían también incrementar los costos innecesariamente.

Debido a que las mujeres embarazadas necesitan cantidades más grandes de hierro y otros nutrientes, una formulación especial podría resultar útil. Hemos propuesto una formulación para un suplemento para las mujeres embarazadas en el Cuadro 3, basado en la parte de las IDR para embarazo y lactancia usada en el rotulado de suplementos prenatales, con algunos cambios para tener en cuenta recomendaciones revisadas recientemente.

En contraste con las decisiones acerca de la selección de intervalos en el cuadro 1 utilizando los valores más bajos y los más altos para las CDR, IDR y los valores de la OMS, hemos seleccionado intervalos entre 1 y 2 CDR. Puesto que las CDR de los Estados Unidos en casi todos los casos son más altas que las INR del Reino Unido y los niveles de la OMS, estos intervalos también abarcan los intervalos para esos niveles. Como se indica en los cuadros 2 y 3, la selección de los niveles para los suplementos puede ser muy arbitraria pero debe equilibrar el conocimiento científico con el aspecto práctico. No obstante, un estudio realizado en los Estados Unidos encontró que 50% de los suplementos prenatales vendidos allí se habían formulado de manera inadecuada (utilizando el criterio de niveles de nutrientes mayores en más del doble que la CDR [Bell y Fairchild, 1998]). Por lo tanto, es esencial garantizar que los niveles de nutrientes en la tableta se encuentren dentro de intervalos adecuados.

Un suplemento de calcio/magnesio también podría ser considerado para mujeres embarazadas, por los efectos benéficos del calcio para prevenir la hipertensión inducida por el embarazo y la preeclampsia, así como por los efectos benéficos del magnesio para mejorar el peso al nacer y reducir los casos de partos prematuros. Sin embargo, la logística para suministrar suplementos adicionales junto con tabletas prenatales de minerales/

**Cuadro 3. Intervalos propuestos de nutrientes para un suplemento de múltiples micronutrientes para mujeres embarazadas en los países en desarrollo**

Nutrientes	CDRE.E.U.U. para el embarazo 1988* 1998**	IDE.E.U.U. para mujeres embarazadas o amamantando embarazadas	Suplementos propuestos para mujeres embarazadas	Intervalos utilizados en el Cuadro 2	1 a 2 veces las CDRE.E.U.U. para el embarazo
Vitamina A mg RE***	800*		800	500-1,300	800-1,600
Vitamina A UI***	2,664 retinol 8,000 betacaroteno	8,000	2,664 retinol 8,000 betac.	2,500-8,000	2,664-5,328 retinol 8,000-16,000 beta.
Vitamina D UI	200 (CA)**	400	400	100-400	400-800
Vitamina E UI	10*	30	30	8-30	10-20
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) mg	1.4**	1.7	1.7	0.8-1.6	1.4-2.8
Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavina) mg	1.4**	2	2	1.1-1.8	1.4-2.8
Ácido nicotínico mg	18**	25	25	11.5-20	18-36
Folato mg	600**	800	800	400-1,000	600-1,200
Vitamina B <sub>6</sub> mg	1.9**	2.5	2.5	1.6-2.1	1.9-3.8
Vitamina B <sub>12</sub> mg	2.6**	8	8	2-2.6	2.6-5.2
Vitamina C mg	70*	60	60	60-100	70-140
Zinc mg	15*	15	15	7-25	15-30
Hierro mg	30*	18	60	15-29	30-60
Calcio mg	1,000 (CA)**	1,300		100-1,200	1,000-2,000
Fósforo mg	700**	1,300		0-1,200	700-1,400
Magnesio mg	350**	450	100	100-400	350-700
Vitamina K mg	65**		65	0-65	65-130
Iodo mg	175*	150		0-200	175-350
Selenio mg	65*			30-75	65-130
Cobre mg	1.5-3.0* (ADEIA)	2	2	1.5-3.0	1.5-6
Manganeso mg	2.0-5.0* (ADEIA)			2.0-5.0	2-10
Fluoruro mg	3.1 (CA)**			0	3.1-6.2
Cromo mg	50-200* (ADEIA)			0-200	50-400
Molibdeno mg	75-250* (ADEIA)			0-250	75-500
Biotina mg	30 (CA)**	300		30-200	30-60
Ácido pantoténico mg	6 (CA)**	10		0-10	6-12
Colina	450 (CA)**				450-900

\*\*\* 1mg RE = 3.33 UI retinol ou 10 UI betacaroteno.

vitaminas múltiples todavía no se ha intentado en gran escala.

Si bien sería óptimo tener por lo menos dos formulaciones para los programas (uno para las mujeres en edad fértil y otro para las mujeres embarazadas), muchos programas no podrían manejar esto debido a los costos que esto acarrearía (para el suministro, distribución, administración, capacitación y educación). El suplemento para las mujeres en edad fértil podría usarse eficazmente durante el embarazo siempre que se dieran suplementos adicionales de hierro que contuvieran 30-60 mg en zonas con una alta prevalencia de carencia de hierro. La adición de los otros nutrientes para asegurar que casi todas las mujeres consuman 100% de la CDR para el embarazo quizás no amerite los costos adicionales de suministrar dos suplementos.

#### **¿Qué factores tienen que considerarse al comprar suplementos?**

Los programas, por lo general, suministrarán suplementos de entre los que se encuentran disponibles en el mercado. No obstante, algunos de los que se encuentran en el mercado contienen cantidades inadecuadas de nutrientes para mujeres en edad fértil, y otros pueden ser sumamente costosos para un programa nacional. Para decidir acerca de cuáles suplementos deben ser adquiridos, es necesario considerar varios aspectos.

#### **¿Qué suplementos se encuentran actualmente en el mercado?**

Los suplementos de múltiples micronutrientes actualmente no pueden adquirirse de UNICEF, pero la Asociación Internacional de Dispensarios (IDA) y otros organismos sin fines de lucro los suministran para la venta a organizaciones sin fines de lucro y gobiernos de países en desarrollo. Sin embargo, tal como se muestra en el Apéndice 3a, los suplementos de micronutrientes son inadecuados porque no contienen suficiente hierro, zinc, cobre, vitamina A, o ácido fólico.

Los suplementos también pueden adquirirse al por mayor de fabricantes o distribuidores, o directamente de farmacias y otras tiendas (dependiendo de las normas locales), pero el costo y la composición de los suplementos varían considerablemente. El Apéndice 3b muestra varias marcas registradas y marcas genéricas de suplementos de múltiples vitaminas/minerales vendidos para las mujeres en edad fértil en los Estados Unidos y el Apéndice 3c muestra suplementos vendidos para mujeres embarazadas en los Estados Unidos y Europa. Muchos suplementos para mujeres en edad fértil contienen 18 mg de hierro, pero los rotulados "con hierro", tales como "Bayer One-a-Day with Iron", a menudo incluyen 27 mg de hierro. La mayoría de los suplementos prenatales tienen 60 mg de hierro (fumarato ferroso)( la CDR para el embarazo es 30 mg) y 15-25 mg de zinc (la CDR para embarazo es 15).

Los suplementos disponibles en el mercado en Bolivia y Zambia se presentan en los apéndices 4a-c. la cantidad de nutrientes contenidos en estos suplementos varía ampliamente y no tiene relación clara con las CDR para las mujeres. Los niveles de nutrientes en múltiples suplementos disponibles en otros países en desarrollo tienen que ser evaluados para determinar si los productos disponibles localmente son adecuados.

El Apéndice 5 muestra las diferentes formas de vitaminas y minerales utilizadas comúnmente en suplementos y los niveles de tolerancia permitidos propuestos en las normas de la Farmacopea de los Estados Unidos. Numerosas formas de minerales están disponibles (especialmente para hierro y calcio), y a menudo varían en su grado de absorción, uso y color. La vitamina A puede incluirse o bien como vitamina A preformada o betacaroteno. A menudo se agregan preservantes y estabilizadores a los suplementos para evitar las interacciones entre nutrientes. En algunos casos, los minerales están encapsulados en polisorbato o polimaltosa o el hierro es quelado (adherido) a un aminoácido, que le impide reaccionar con otros elementos y ayuda a la absorción.

**¿Qué aspectos de la inocuidad deben abordarse?**

Algunos han puesto en duda si los suplementos de múltiples micronutrientes son inocuos. Su uso está generalizado en los Estados Unidos y otros países desarrollados y no se han observado consecuencias negativas de usar suplementos con los niveles de nutrientes normalmente aportados en los suplementos que se venden sin receta médica (Bendich, 1993; Hatchcock, 1997a; Hatchcock 1997b).

No obstante para salvaguardar la inocuidad de los suplementos hay que garantizar niveles no tóxicos de nutrientes y envasado adecuado. En el Apéndice 6 se dan los niveles superiores de las ingestas inocuas de nutrientes publicadas por IOM, (1997, 1998); NAS/NRC (1989), OMS (1996), y el Consejo de Nutrición Responsable (Hatchcock, 1997a).<sup>8</sup> Por lo general, hay amplios márgenes entre los niveles propuestos en las formulaciones de los cuadros 2 y 3 y los niveles superiores de una ingesta inocua.

Se utilizan tres niveles diferentes para evaluar las ingestas excesivas. El nivel de efecto no adverso observado (NONEA) identifica los niveles de ingesta no asociados con efectos adversos. El nivel de efecto adverso más bajo observado (NEABO) es el nivel de ingesta que se ha asociado con efectos negativos. Los límites superiores tolerables (LST) son valores notificados recientemente por IOM (1998), calculados a partir de los NEABO utilizando un factor de incertidumbre que tiene en cuenta la confiabilidad de las cifras NEABO.

No obstante, varios de los suplementos vendidos en los países en desarrollo incluyen niveles de vitamina A, fluoruros, tiamina y ácido nicotínico más altos que los sugeridos como inocuos. Es necesario examinar las etiquetas para determinar qué cantidades de nutrientes se han incluido en el suplemento y los que no están dentro del intervalo de inocuidad no deberían usarse a diario.

Los niveles excesivos de vitamina A en la forma de vitamina A preformada (retinol) administrados a mujeres que se encuentran el primer trimestre de

embarazo se han asociado con defectos congénitos. Por lo tanto, el límite de retinol se ha sugerido en 10.000 IU diarias. Sin embargo, si el contenido de vitamina A incluye tanto retinol como betacaroteno, como es lo común, solamente la cantidad de retinol es la que debe ser motivo de preocupación.

Además de prevenir la toxicidad de los nutrientes que hay en una tableta única, también es necesario asegurar que el consumo combinado de nutrientes en la dieta y en los suplementos no exceda los niveles tóxicos. En poblaciones donde la carencia de yodo fue anteriormente prevalente puede ocurrir tirotoxicosis con el consumo incrementado de yodo porque la tiroides utiliza el yodo de manera más eficiente. En tales poblaciones, es posible que se lleguen a consumir niveles tóxicos especialmente si el control de calidad de el enriquecimiento de la sal con yodo es inadecuado.

Si los suplementos que contienen fluoruros se consumen además del agua con mucho flúor puede ocurrir toxicidad por fluoruros. El Programa de Productos Terapéuticos, de Health Canada, estipula que no deben darse fluoruros a los niños menores de tres años (excepto por orden de un médico o dentista) y no deberían consumirse en zonas donde el agua está tratada con flúor (FDC Reports, febrero 16, 1998).

Muchos programas de control de la anemia promueven el consumo de 60-120 mg de hierro y de 250 a 400 mg de ácido fólico (Stoltzfus y Dreyfuss, 1998) por las mujeres embarazadas. Debería tenerse en cuenta si es inocuo consumir hierro/ácido fólico además de un suplemento de múltiples vitaminas. Los niveles de hierro que excedan 200 mg por día no se asocian con problemas de salud; sin embargo, es probable que ocurran efectos secundarios (Stoltzfus et al., 1995). A las mujeres que han tenido previamente niños con defectos del tubo neural se les prescriben 4.000 mg de ácido fólico diariamente sin efectos negativos notificados. Por lo tanto, la cantidad obtenida de una tableta diaria de hierro ácido/fólico en combinación con un suplemento múltiple que contenga 60 mg

**Nota 8.** Asociación comercial de fabricantes o distribuidores de suplementos dietéticos en los Estados Unidos.

de hierro o 400 mg de ácido fólico no plantea un riesgo para la salud.

En cambio, en los niños puede ocurrir una sobredosis de nutrientes debido a la ingesta de suplementos, ellos necesitan niveles mucho más bajos de la mayoría de los nutrientes, y el consumo de niveles altos puede ser tóxico. En los Estados Unidos, una norma reciente de la FDA estipula que cualquier píldora que contenga 30 mg o más de hierro elemental debe ser empacada en dosis individuales tales como envases de burbuja para reducir el número de muertes y hospitalizaciones entre niños debido al envenenamiento por hierro (HHS News, 1997). Aunque las píldoras contengan menos de esa cantidad, deben venderse en envases a prueba de niños (difíciles de abrir) porque el consumo de varias tabletas que contengan 10 mg, cada una (como se encuentran en los suplementos de vitaminas y minerales para niños) puede ocasionar envenenamiento y 900 mg pueden ser mortales.

### ***¿Cuáles son los costos relativos de los suplementos?***

Las materias primas de la mayoría de los nutrientes (tales como tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, zinc, y ácido fólico) a los niveles de IDR incluidos en una preparación de múltiples vitaminas y minerales cuesta menos de 0,005 centavos cada una. Los nutrientes tales como fumarato ferroso y la vitamina D tienen costos de mediano plazo de 0,005-0,01 centavos cada uno. La vitamina A (retinol) es más costosa (el betacaroteno es mucho más costoso), y se sitúa entre 0,01 y 0,02 centavos, y las más costosas son las vitaminas C y E (a un costo de aproximadamente 0,02 centavos por 70 mg y 10 IU, respectivamente). Las materias primas para un suplemento que contenga todos estos nutrientes cuesta menos de un décimo de un centavo americano (Nilson, 1997). El costo total al detal de producir y empacar los suplementos es generalmente unas 10 veces el costo de las materias primas. Cuando se agregan

a estos costos la distribución, la administración, y la información, educación y comunicación (IEC) el costo de los nutrientes individuales incluidos en el suplemento representa solamente una pequeña parte del costo total.

Algunas formas de hierro (fumarato ferroso) son más costosas que otras (sulfato ferroso), pero el fumarato de hierro reacciona menos con otros nutrientes en los suplementos múltiples. El tipo de vitamina A que se utilice, también influye diferencialmente en otros nutrientes de los que se encuentran en la tableta. La información sobre las formas de nutrientes incluidas en los suplementos debería ser solicitada a los fabricantes.

En nuestra encuesta de suplementos vendidos en la zona de Washington, DC el costo al detalle de un suplemento de múltiples vitaminas y minerales que contiene la mayoría de los nutrientes recomendados por la CDR varía de \$0,5 a \$0,13 para las mujeres en edad fértil y de \$0,10 a 0,13 para los suplementos prenatales. Los costos al detalle incluyen márgenes de beneficio para los distribuidores y los detallistas; los costos de la venta mayor son menores. Nuestra investigación sugiere que sería posible comprar suplementos múltiples similares a los que se recomiendan en el cuadro 2 por aproximadamente \$0,01 cada uno si se produjeran entre cinco y diez millones de tabletas.

Una forma de reducir los costos considerablemente para las mujeres en edad fértil es mediante la suplementación semanal y no diaria. Las dosis semanales o bisemanales de hierro, yodo, vitamina A, vitamina D y riboflavina (Alnwick, 1998, Bates et al., 1983) han demostrado ser eficaces; sin embargo, existen pocos datos acerca de si otros nutrientes también darían buenos resultados administrándolos semanal o bisemanalmente. Teóricamente la suplementación diaria no debería ser necesaria puesto que los requisitos se basan en ingestas diarias promedio.

### **¿Qué aspectos de la calidad tienen que considerarse?**

La calidad del suplemento depende de muchos factores, incluyendo de las prácticas de manufactura utilizadas; de las interacciones entre los micronutrientes; del almacenamiento y el envasado; del tiempo de disolución; y de la adulteración.

### **Buenas prácticas de manufactura**

En muchos países, incluido el Canadá, los suplementos dietéticos están controlados como medicamentos, y por lo tanto tienen requisitos más estrictos (tales como registro y aprobación de las tabletas y sus ingredientes, entornos estériles para la fabricación y etiquetas de expiración). En los Estados Unidos, los suplementos dietéticos están controlados como alimentos y no como medicamentos. Los fabricantes de los distribuidores no tienen que registrar sus productos o ingredientes ante la administración de medicamentos y alimentos o recibir aprobación antes de que produzcan o vendan suplementos dietéticos. La FDA no hace análisis rutinarios de los suplementos; los fabricantes son responsables de garantizar que los ingredientes incluidos en el suplemento sean inocuos y no estén contaminados, y que las cantidades estipuladas en la etiqueta sean iguales a las cantidades que están en el suplemento.

Las pautas sobre buenas prácticas de manufactura (BMP) se describen en Buenas Prácticas de Manufactura para los Productos Farmacéuticos (OMS, 1992) así como en publicaciones de autoridades nacionales de control, u organismos independientes tales como la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la Farmacopea Británica, la Farmacopea Internacional, la Farmacopea Europea, el Código Químico Federal y las normas de la Sociedad Americana de Química. El Consejo de Nutrición responsable ha elaborado una lista sugerida de buenas prácticas de manufactura (BMP) para los suplementos dietéticos modelada sobre las buenas prácticas de manufactura para los alimentos (CRN, 1997).

Las empresas que siguen las normas establecidas por una organización

independiente de control de calidad, tal como la USP, pueden decir que sus productos satisfacen las normas de esa organización. Esto le dice a los consumidores que el fabricante alega seguir ciertos procedimientos para asegurar la calidad del producto. Sin embargo, puesto que la FDA no vigila rutinariamente los productos (debido a falta de fondos), no hay seguridad de que las prácticas se haya seguido. En muchos casos, especialmente con marcas privadas conocidas, los fabricantes sigue una norma específica de control de calidad, pero ello puede que no se indique en la etiqueta.

Una manera esencial de evaluar la calidad de los suplementos de micronutrientes es pedir información a los fabricantes donde se documente su adhesión a las buenas prácticas de manufactura (BMP). Las BMP ayudan a garantizar que los productos se hayan fabricado de manera congruente y satisfagan los requisitos de calidad. De conformidad con la OMS (1992), las Buenas Prácticas de Manufactura especifican que:

- ♦ Todos los proveedores y componentes sean validados.
- ♦ Todos los procesos de manufactura estén definidos con claridad y se revisen sistemáticamente.
- ♦ Los pasos críticos del proceso de manufactura y los cambios significativos para el proceso se validen.
- ♦ Todas las instalaciones necesarias existan y se mantengan de manera adecuada.
- ♦ Todos los pasos de la producción se documenten adecuadamente.
- ♦ Todos los trabajadores estén capacitados.
- ♦ Todos los lotes estén debidamente documentados y se guarden muestras de ellos.
- ♦ Las muestras retenidas se evalúen sistemáticamente.
- ♦ Las quejas se registren y se investiguen

Cuando adquieren suplementos, los compradores deberían exigir certificados de análisis emitidos preferiblemente por

un laboratorio independiente que siga los protocolos de pruebas de la USP u otros.

### **Interacciones de micronutrientes**

Se han suscitado algunas preocupaciones acerca de los efectos negativos de las interacciones entre diferentes nutrientes en un suplemento de múltiples vitaminas y minerales. Si bien es cierto que algunos nutrientes compiten para ser absorbidos, si se dan suficientes cantidades, la cantidad de nutrientes absorbidos no se ve generalmente comprometida substancialmente. A menudo hay beneficios de combinar algunos nutrientes debido a que la habilidad de un nutriente para mejorar el transporte, la absorción, o el uso de otro (por ejemplo, la vitamina A se necesita para el transporte del hierro, la vitamina C mejora la absorción del hierro).

La mayor preocupación acerca de las interacciones ocurre con los minerales (hierro, zinc, calcio, cobre). Varios estudios han notificado que cuando los suplementos incluyen tanto hierro como zinc, puede haber problemas con la absorción de hierro o de zinc. Sin embargo, los resultados son contradictorios y dependen de las cantidades incluidas (Tamura y Goldenburg, 1996). Cuando se probó una combinación de hierro (60 mg) ácido fólico (250mg) y zinc (15 mg) en mujeres embarazadas en Perú, resultó tan eficaz como la de hierro/ácido fólico sola para mejorar los niveles de hemoglobina (Zavaleta et al., 1997) y condujo a mayores niveles de zinc durante el embarazo y en el período neonatal, aunque la absorción de hierro se redujo con la adición de zinc (Caulfield et al., 1997b). Debido a que el hierro puede acelerar la degradación de la vitamina (especialmente las vitaminas A y C), algunas formas de hierro son mejores que otras. Se prefieren las formas de hierro que son menos reactivas; sin embargo, esto tiene que ser balanceado con su biodisponibilidad.<sup>9</sup> La vitamina A a menudo está encapsulada para evitar que interactúe con otras vitaminas o minerales.

**Nota 9.** Mientras que el hierro reducido es más barato y reacciona menos, su biodisponibilidad es considerablemente más baja que muchas otras formas de hierro. Por lo tanto, el costo relativo de los compuestos de hierro tiene que calcularse sobre la base de estos factores.

### **Almacenamiento y envasado**

La vida útil del producto se ve afectada por el envasado y los tipos de nutrientes utilizados (por ejemplo, si está encapsulado). Las condiciones que influyen en la potencia de los suplementos incluyen temperatura, humedad y luz. Las botellas oscuras a veces son necesarias para evitar que la luz oxide el hierro o la vitamina A, a menos que se hayan utilizado formas especiales de estos nutrientes. El envasado en burbujas ofrece la ventaja de que cada tableta esté sellada en un espacio hermético para evitar el deterioro por causa de la exposición al aire y la humedad.

La fecha de expiración debe incluirse en la etiqueta de tal manera que los suplementos utilizados se encuentren dentro del intervalo de eficacia.

### **Normas de disolución**

Si las tabletas no se disuelven dentro del lapso esperado, sus nutrientes no pueden ser absorbidos en el intestino delgado, donde ocurre la mayor parte de la absorción. Las normas de disolución se dan dentro de las diferentes Farmacopeas y otras normas.

### **Adulteración**

La contaminación del suplemento con microorganismos indeseables podría ser motivo de preocupación si las prácticas de manufactura son deficientes. Ningún elemento diferente de los que se dan en la etiqueta debería incluirse en el producto. Han ocurrido varios retiros de medicamentos del mercado por la Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos), cuando encontró que algunos suplementos estaban contaminados con plomo o contenían tinturas no aprobadas por la FDA.

Las prácticas de manufactura deficientes pueden también conducir a niveles tóxicos de nutrientes introducidos por error. Velar por el control de calidad puede resultar particularmente importante para los suplementos de vitamina A y D, tiamina, ácido nicotínico, B<sub>6</sub>, selenio, fluoruro, yodo y cobre. En la década de los

años ochenta, 13 personas en los Estados Unidos se intoxicaron con selenio después de haber consumido suplementos manufacturados que contenían 27,3 mg de selenio por tableta (NAS/NRC, 1989).

### ***¿Qué factores influyen en el cumplimiento del consumo?***

Se ha estudiado el cumplimiento del consumo del suplemento de hierro, pero se sabe poco acerca del cumplimiento del consumo de múltiples suplementos entre las poblaciones en países en desarrollo. Con el hierro los efectos secundarios, el color, la estabilidad del suplemento, y la información suministrada al consumidor; y la frecuencia recomendada de uso se sabe que influyen en el cumplimiento (MotherCare, 1997). El tamaño de la tableta es otro factor que probablemente influya en el cumplimiento.

Si bien el calcio es un nutriente importante, especialmente para las mujeres embarazadas y las adolescentes, la cantidad diaria sugerida en la CDR exige una tableta muy grande (de más de un gramo). La mayoría de los suplementos múltiples son más pequeños, pesan la mitad de esa cantidad, y la mayoría de los suplementos prenatales contienen solamente unos 200 mg. de calcio. Se puede agregar más calcio en una tableta de tamaño similar a una tableta prenatal, pero al comprimir el calcio se reduce su biodisponibilidad.

Las cantidades de hierro en la tableta también influyen en el cumplimiento. Los niveles más altos de hierro se asocian con mayores síntomas, incluidos problemas gastrointestinales y náusea (Schultink et al., 1993); Schultink y Gross, 1998).

Los esfuerzos de mercadeo social pueden aumentar el cumplimiento con el consumo de los suplementos, y los mensajes utilizados tendrán que ser específicos para el contexto. Es posible usar envases y mensajes especiales para concentrar la atención en ciertas poblaciones destinatarias; esto influirá también en el cumplimiento.

## **Conclusión**

El uso de múltiples suplementos de vitaminas/minerales por las mujeres en los países en desarrollo es una estrategia importante para mejorar el estado de micronutrientes y beneficiar la salud de las mujeres, los resultados del embarazo y la salud del niño.

Para todas las mujeres en edad fértil que tienen deficiencias, aumentar la ingesta de micronutrientes (hierro, vitamina A, ácido fólico, y riboflavina) reducirá la anemia con beneficios para su salud y para su trabajo. Aumentar el consumo de éstos y otros nutrientes beneficia la salud general de la mujer, mejora su inmunidad, y reduce la gravedad de infecciones como la malaria y el de las enfermedades crónicas como la cardiopatía coronaria.

Mejorar el consumo de ácido fólico antes del embarazo reducirá algunos defectos del nacimiento, tales como la espina bífida, que en muchos países contribuye significativamente a la mortalidad de niños. Mejorar el estado de hierro antes del embarazo ayuda a prevenir los efectos devastadores de la anemia grave en el embarazo.

Durante el embarazo, tanto la madre como el feto están en riesgo de sufrir de carencias de micronutrientes, por lo tanto, este periodo merece especial atención. La deficiencia de hierro especialmente la anemia grave, debe ser tratada durante el embarazo y es claro que aumentar la ingesta de otros nutrientes durante el embarazo, proporciona beneficios adicionales de salud. El aumento de la ingesta de vitamina A se ha determinado que reduce la mortalidad materna, de tal forma que debe ser un componente esencial de la Iniciativa de Maternidad sin Riesgos en las zonas que sufren de carencias de vitamina A.

El suministro de suplementos a las mujeres después del parto beneficiará su propia salud y ayudará a garantizar la presencia de muchos nutrientes en su leche. Pero esperar hasta el embarazo y el período del posparto suele ser demasiado tarde para beneficiar el estado de micronutrientes del niño. Por ejemplo,

aunque la situación de vitamina A mejoró tanto en mujeres como en lactantes después de la suplementación en el embarazo y/o la lactancia, porcentajes significativos de mujeres y de infantes alimentados al pecho, todavía presentaban carencias después de haber recibido suplementos por varios meses después del parto (Bangladesh e Indonesia) o cuando recibían suplementos antes y durante el embarazo y el posparto (Nepal).

Por lo tanto, los programas deberían considerar las siguientes opciones en orden de prioridad para mejorar la situación de micronutrientes entre mujeres que se encuentran en alto riesgo de sufrir carencias de uno o más micronutrientes mediante el uso de suplementos de múltiples vitaminas y minerales:

1. Asegurar que las mujeres embarazadas reciban suplementos diarios de micronutrientes por lo menos durante los primeros 180 días del embarazo (durante el segundo y tercer trimestre).
2. Velar porque las mujeres que están amamantando reciban diariamente micronutrientes mientras dure la lactancia.
3. Garantizar que las adolescentes y las mujeres en edad fértil que se presentan al registro para casarse o empiezan su vida sexual, reciban suplementos diarios de micronutrientes.
4. Garantizar que las adolescentes y las mujeres en edad fértil, reciban suplementos diarios de micronutrientes especialmente du-

rante las estaciones en que la ingesta de micronutrientes por los alimentos es más baja.

Debido a que los sistemas de salud a menudo son incapaces de llegar hasta las mujeres embarazadas a comienzos del embarazo o de llegar a las mujeres que no están embarazadas, se necesitarán otros mecanismos de distribución. La eficacia de los siguientes enfoques tiene que ser probada y evaluada para determinar sus costos especialmente en comparación con los actuales programas que promueven el uso de suplementos de hierro/ácido fólico durante el embarazo y durante el posparto de altas dosis de suplementos de vitamina A a las mujeres después del parto.

- ♦ El mercadeo social de múltiples suplementos de micronutrientes para la venta por conducto del sector privado.
- ♦ Distribución de suplementos en los sitios de trabajo y en las escuelas.
- ♦ Distribución de suplementos en las oficinas de registros de matrimonios o en las sesiones de consejos religiosos para las parejas comprometidas.
- ♦ Ventas de suplementos por distribuidores comunitarios a las mujeres en edad fértil y a las mujeres embarazadas o que están amamantando.
- ♦ Distribución de suplementos a las mujeres que asisten a las clínicas de planificación familiar, a las clínicas de crecimiento y desarrollo de niños, a los programas de atención integrada de las enfermedades de la infancia y a los programas de detección del VIH.

## Referencias

- Allen L., y N. Ahluwalia.** Improving iron status through diet. John Snow, Inc. Proyecto OMNI. 1997.
- Allen, L.** Maternal micronutrient malnutrition : Effect on breastmilk and infant nutrition and priorities for intervention. *SNC News* (11) :21-24. 1994.
- Allen, L.** Iron-ascorbic acid and iron-Calcio interactions and their relevance in complementary feeding. Micronutrient Fortification of Complementary Foods. International Life Sciences Institute. Washington, D.C. Julio 1998.
- Allen, L.** The nutrition CRSP : What is marginal malnutrition and does it affect human function ? *Nutrition Reviews* 1(9) : 255-67. 1993.
- Allen, L. et al.** People cannot live by tortillas alone : The results of the Mexico nutrition CRSP. Universidad de Connecticut Storrs, CT e INN Salvador Zubirón, Nutrition CRSP Collaborating Institutions. Informe final la USAID. 1992.
- Alnwick, D.** Weekly iodine supplements work. *American Journal of Clinical Nutrition* 67(6) : 1103-1104. 1998.
- Angeles-Agdeppa, W. Schultink, S. Sastroamidjojo, R. Gross yD. Karyadi.** Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition* (66) : 177-83. 1997.
- Argiratos y Samman.** The effect of Calcio carbonate and Calcio citrate on the absorption of zinc in health female subjects. *European Journal of Nutrition* (45) : 198-204. 1994.
- Arroyave, G., I. Beghin, M. Flores, C. Soto de Guido y J.M. Ticas.** Efectos del consumo de azúcar fortificada con retinol por la madre embarazada y lactante cuya dieta habitual es baja en vitamina A. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 24 : 485-512. 1974.
- Ash, D., S.R. Tatala, E.A. Frongillo et al.** Trial of micronutrient dietary supplement to control vitamin A, iron, and iodine deficiencies in Tanzania. *The FASEB Journal*, Abregé No. 3768. San Francisco, 1998.
- Bates, C., A. Prentice, W. Lamb y R. Whitehead.** Efficacy of a riboflavin supplement given at fortnightly intervals to pregnant and lactating women in rural Gambia. *Human Nutrition : Clinical Nutrition* 37C : 427-32. 1983.
- Banji, M.S. y A.V. Lakshmi.** Less recognized micronutrient deficiencies in India. *NFI Bulletin*. Boletín de la Fundación para la Nutrición de la India 19(2) : 5-8, 1998.
- Bell L.S. y M. Fairchild.** Evaluation of commercial multivitamin supplements. *Journal of American Dietary Association* 87 : 341-43. 1998.
- Bendich, A.** Safety issues regarding the use of vitamin supplements. In : Maternal nutrition and pregnancy outcome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 678 : 300-10. 1993.
- Bloem, M., S. De Pee y I. Darnton-Hill.** New issues in developing effective approaches for the prevention and control of Vitamin A deficiency. En imprenta.
- Bucher H.C., G.H. Guyer, R.J. Cook, et al.** Effect of calcium supplementation on pregnancy-included hypertension and preeclampsia : A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American Medical Association*. 275 : 1113-17. 1996.
- Calloway, D., et al.** Food intake and human function : A cross-project perspective. CRSP Collaborating Institutions. Universidad de California, Berkeley. 1988.
- Caulfield, L., N. Zavaleta, A.H. Shankar y M. Merialdi.** The potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *American Journal of Clinical Nutrition* (68)2 (S) : 499S-508S. 1998.
- Caulfield, L. et al.,** Serum zinc concentrations in pregnant Peruvian women receiving prenatal iron and zinc supplements. *FASEB Journal*, Abregé No. 3774, p. A654. Reunión anual sobre biología experimental, Nueva Orleans, 1997a.
- Caulfield, L., N. Zavaleta y A. Figueroa.** Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves maternal and neonatal zinc status in a Peruvian population. *American Journal of Clinical Nutrition* 69(6) : 1257-63. 1999.
- Caulfield, L.** Trip Report. Honduras. OMNI, 7-13 diciembre. 1997c.
- CESNI.** Evaluación del estado nutricional en adolescentes residentes en Buenos Aires. Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil. Buenos Aires, 1992.
- Christian, P., et al.,** The impact of vitamin A or beta-carotene supplementation the incidence of night blindness during pregnancy. *Journal of Nutrition* 128(9) : 1458-1463. 1998
- Council for Responsible Nutrition.** Optimal nutrition for good health : The benefits of nutritional supplements. Washington, DC, 1998.
- . Good manufacturing practices for dietary supplements. Washington, DC, 1997.
- Cuskelly, G., H. McNulty y J. Scott.** Effect of increasing dietary folate on red-cell folate : Implications for prevention of neural tube defects. *The Lancet* 347 : 657-9. 1996.
- Czeizel, A. y I. Dudás.** Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation.

- New England Journal of Medicine* 327(26) :1832-1835. 1992.
- Dalmiya, N.** Progress toward improving iron/folate supplementation programs. Anteproyecto. Febrero, UNICEF NuevaYork. 1998.
- De Onis, M., J. Villar y M. Gülmezoglu.** Nutritional interventions to prevent intrauterine growth retardation : Evidence from randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 52 : S1, S83-S89. 1998.
- Departamento de la Salud.** Dietary Reference values for food energy and nutrients for the UK. *Report on Health and Social Subjects* #41. Londres, HMSO. 1991.
- FAO/OMS.** Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Informe de una consulta de expertos conjunta FAO/OMS. FAO, Roma, 1988.
- . Requirements of vitamin A, thiamine, riboflavin and niacin. Informe de una consulta de expertos conjunta FAO/OMS. FAO, Roma, 1965.
- . Calcio requirements. Informe de una consulta de expertos conjunta FAO/OMS. FAO, Roma, 1961.
- Fawzi, W. et al.** Randomized trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *The Lancet* 351 : 1477-82. 1998.
- Reports FDC.** In brief : NASCDS. Canada vitamin/mineral claims to be expanded under government proposal. *The Tan Sheet*. 6(7) : 8-11. Informe FDC. 16 febrero 1998.
- Fernald, L.** Iodine deficiency and mental development in children. In : *Nutrition, health and child development*. OPS, publicación científica No. 566. 1998.
- Gibson, R.S.** Zinc nutrition in developing countries. *Nutrition Research Reviews* 7 : 151-73. 1994.
- Hatchcock, J.** Vitamin and mineral safety. Council on Responsible Nutrition. Washington, DC, 1997a.
- . Vitamins and minerals: Efficacy and safety. *American Journal of Clinical Nutrition* 66 : 427-37. 1997b.
- HHS News.** Warnings required on iron-containing drugs and supplements. Administración de Alimentos y Medicamentos, Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos. 15 enero 1997.
- IM (Instituto de Medicina).** *Dietary reference intakes : Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, pantothenic acid, biotin and choline*. Washington, DC : National Academy Press. 1998.
- . *Dietary Reference Intakes : Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride*. Washington, DC : National Academy Press. 1997.
- Johnson, M.A., M.M. Smith y J.T. Edwards.** Copper, iron, zinc, and manganese in dietary supplements, infant formulas and ready to eat breakfast cereals. *American Journal of Clinical Nutrition* 67 : 1035S-40S. 1998.
- Kalkwarf, H.J., B.L. Specker, S. Bianchi, J. Ranz y M. Ho.** The effect of Calcio supplementation on bone density during lactation and after weaning. *New England Journal of Medicine* 337(8) : 523-28. 1997.
- Katz, J. et al.** Night blindness is prevalent during pregnancy and lactation in rural Nepal. *Journal of Nutrition*. 125 : 2122-27. 1995.
- Kirksey, A., T.D. Wachs y F. Yunis et al.** Relation of maternal zinc nutriture to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. Egypt Nutrition CRSP Collaborating Institutions. Informe final a la USAID. 1992. Nutrition Institute, Cairo, Egypt; Purdue University, West Lafayette, Indiana; University of Arizona, Tuscon, Arizona. 1992.
- Kirksey, A., G.G. Harrison, y O.M. Galal et al.** The human cost of moderate malnutrition in an Egyptian Village. Final Report to USAID. Nutrition Institute, Cairo, Egypt; Purdue University, West Lafayette, Indiana; University of Arizona, Tuscon, Arizona. 1992.
- Levine R.J., J.C. Hath, I.B. Curet, et al.** Trial of calcium to prevent preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 336 : 1117-24. 1997.
- Li, D.K., J.R. Daling, B.A. Mueller, et al.** Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 6:212-18. 1995.
- Macias-Matos, C., A. Rodríguez-Ojea, N. Chi, S. Jiménez, D. Zulueta y C. Bates.** Biochemical evidence of thiamine depletion during Cuban neuropathy epidemic, 1992-1993. *American Journal of Clinical Nutrition* 64 : 347-53. 1996.
- McCullough, A.L., et al.,** Vitamin B<sub>6</sub> status of Egyptian mothers: Relation to infant behavior and maternal-infant interactions. *American Journal of Clinical Nutrition* 51 : 1067-74. 1990.
- Molinari, J.** Epidemiologic associations of multivitamin supplementation and occurrence of neural tube defects. En: C. Keen, A. Bendich y C. Willhite. Maternal nutrition and pregnancy outcome. *Annals of the NY Academy of Sciences* 678 : 130-36. 1993.
- Mora, J.O. y O.L. Mora.** Micronutrient deficiencies in Latin America I : Vitamins. *Organización Mundial de la Salud*. 1998(a).
- . Micronutrient deficiencies in Latin America III : Iodine, Calcio, zinc. *Organización Mundial de la Salud*. 1998(b).

- MotherCare.** Learning and action in the first decade — The MotherCare experience. *MotherCare Matters* 6(4) : 1-31. 1997.
- MRC (Medical Research Council) Vitamin Study Research Group.** Prevention of neural tube defects : Results of the Medical Research Council vitamin study. *The Lancet* 338 : 131-37. 1991.
- Muños, E., J.L. Rosado, L.H. Allen, P. López y H.C. Furr.** The effect of zinc and/or iron supplementation on the nutritional status and metabolism of vitamin A of Mexican preschoolers from a rural area. *The FASEB Journal, Abstract No. 3771.* Page A649. Reunión anual de biología experimental, Nueva Orleans, 1997.
- NAS (National Academy of Sciences).** Prevention of micronutrient deficiencies : Tools for policy makers and public health workers. Washington, DC, 1998.
- NAS/NRC (National Academy of Sciences/National Research Council).** Recommended dietary allowances. Washington, DC, 1989.
- . Nutrition during pregnancy. Washington, DC, 1988.
- Neumann, C., N.O. Bwibo et M. Sigman.** Diet quantity and quality. Functional effects on rural Kenyan families. Nutrition CRSP Collaborating Institutions. Informe final del Proyecto de Kenya a la USAID. 1992. University of California, Los Angeles, and University of Nairobi, Kenya. 1992.
- Oakley, G., J. Erikson y M.J. Adams.** Urgent need to increase folic acid consumption. *Journal of the American Medical Association* 274(21) : 1717-18. 1998.
- Oakley, G., J. Erikson, J. Molinari, et al.** Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *Morbidity and Mortality Reports MMRW* 41 : 1-7. 1992.
- O'Brien, K.O., N. Zavelta, L.E. Caulfield, D-X. Yang y S.A. Abrams.** Maternal iron status influences iron transfer to the fetus. *The FASEB Journal, Abstract No. 4900,* p.3-346. 1998.
- Peña, Manuel.** Informe de la reunión técnica sobre obesidad en la pobreza: Situación de America Latina. La Habana, Cuba. 15-19 mayo 1995. Pan American Health Organization, 1995.
- Powers, H.** Effects of riboflavin deficiency on the handling of iron. Micronutrient Interactions : Impact on Child Health, International Life Sciences Institute. Washington, DC, 1998.
- Powers, H., C. Bates y W. Lamb.** Haematological response to supplements of iron and riboflavin to pregnant and lactating women in rural Gambia. *Human Nutrition : Clinical Nutrition* 39(2) : 117-29. 1985.
- Prentice, A., S. Roberts, A. Prentice, A. Paul, M. Watkinson, A. Watkinson y R. Whitehead.** Dietary supplementation of lactating Gambian women. Effect on breast-milk volume and quality. *Human Nutrition : Clinical Nutrition* 37C : 53-64. 1983.
- Ramkrishnan U., R. Manjrekar, J. Rivera, T. Gonzalez y R. Martorell.** Micronutrients and pregnancy outcome. *Nutrition Research.* 19(1): 103-59. 1998.
- Ramakrishnan, U.** Comunicación personal. 1997.
- Repke, J.T. y J. Villar.** Pregnancy induced hypertension and low birth weight : The role of Calcio. *American Journal of Clinical Nutrition.* 54(1 suppl.) : 237S-241S. 1991.
- Rice, A., et al.** Maternal vitamin A or beta-carotene supplementation in lactating Bangladeshi Women benefits mothers and infants but does not prevent clinical deficiencies. *Journal of Nutrition* 129(2): 356-365. 1999.
- Rimm, E., A.C. Willett, F. Hu, et al.** Folate and vitamin B<sub>6</sub> from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *Journal of the American Medical Association* 279(5) : 359-64. 1998.
- Robertson, et al.** Neural tube defects and folic acid - a South African perspective. *South African Medical Journal* 87(7) : 928-31. 1997.
- Robinson K, et al.** Low circulating folate and vitamin B<sub>6</sub> concentrations : Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group 97(5) : 437-43. 1998.
- Rogers, B., et al.** Determinants of household food security in Honduras. IMPACT. International Science and Technology Institute. (IST). Washington, DC, 1996.
- Rosado, J., P. López, E. Muñoz, H. Martínez y L. Allen.** Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affect growth or body composition of Mexican preschoolers. *American Journal of Clinical Nutrition* 65 :13-19. 1997.
- Schrijver, J., E. Helsin, G. Dukes y A. Bruce.** Use and regulation of vitamin mineral supplements. Oficina Regional de la OMS para Europa, 1993.
- Schultink, W. y R. Gross.** The influence of vitamin A on iron status and possible consequences for micronutrient deficiency alleviation programs. Micronutrient Interactions : Impact on Child Health, International Life Sciences Institute. Washington, DC, 1998.
- Schultink, W., M. Van der Ree, P. Matulessi y R. Gross.** Low compliance with an iron-supplementation program : a study among pregnant women in Jakarta, Indonesia.

- American Journal of Clinical Nutrition* 57 : 135-39. 1993.
- Secretaría Nacional de Salud Pública de Honduras.** Encuesta nacional sobre micronutrientes, OMNI, Fundación Internacional de Ojos, Tegucigalpa, Honduras. Agosto 1997.
- Shaw, G.M., E.J. Lammer, C.R. Wasserman, C.D. O'Malley y M.M. Tolarvora.** Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *The Lancet* 346(8972) : 393-96. 1995.
- Slesinski, M.J., A.F. Subar y L.L. Kahle.** Trends in use of vitamin and mineral supplements in the United States : The 1987 and 1992 National Interview Surveys. *Journal of the American Dietetic Association* 95(8) : 921-23. 1995.
- Sloan, N.E., A. Jordan y B. Winikoff.** Does iron supplementation make a difference? Documento de trabajo 15. MotherCare, Arlington, VA. 1992.
- Sneed, S., C. Zane y R. Thomas.** The effects of ascorbic acid, vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, and folic acid supplementation on the breast milk and maternal nutritional status of low socioeconomic lactating women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 34 : 1338-46. 1981.
- Stoltzfus, R., M. Hakimi, et al.** High dose vitamin A supplementation of breast-feeding Indonesia mothers : Effects on the vitamin A status of mother and infant. *Journal of Nutrition* 123 : 666-75. 1993.
- Stoltzfus, R.J.** Iron deficiency and strategies for its control. Informe preparado para la Oficina de Nutrición, USAID, 1995.
- Stoltzfus, T., et al.** Effect of maternal vitamin A or beta-carotene supplementation on iron-deficiency anemia in Nepalese pregnant women, postpartum women and infants. *Abstracts IVACG*, Cairo, 1997.
- Stoltzfus, R. y M. Dreyfuss.** Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group. OMS. UNICEF. International Life Sciences Institute. Washington, DC, 1998.
- Subar, A., y G. Block.** Use of vitamin and mineral supplements : Demographics and amounts of nutrients consumed. *American Journal of Epidemiology* 132(6)1091-1101. 1990.
- Suharno, et al.** Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *The Lancet* 342 : 1325-28. 1993.
- . Cross sectional study on the iron and vitamin A status of pregnant women in West Java, Indonesia. *American Journal of Clinical Nutrition* 56 : 988-93. 1996.
- Tanuminhardjo, S.A., Muherdiyanrininfsih, D. Permaesih, et al.** Daily supplements of vitamin A (8,4 umol, 8000IU) improve the vitamin A status of lactating Indonesian women. *American Journal of Clinical Nutrition* 63(1) : 32-5. 1996.
- Trowbridge, F., et al.** Coordinated strategies for controlling micronutrient malnutrition : A technical workshop. *Journal of Nutrition* 123 : 775-87. 1993.
- Underwood, B.** Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. *American Journal of Clinical Nutrition*. 59(supp) : 517S-24S. 1994.
- UNICEF.** State of the world's children. Nueva York. 1998.
- Vitamin A deficiency.** MDIS. Documento de trabajo #2. 1995.
- USDA.** Using food labels to follow the dietary guidelines for Americans : A reference. Center for Nutrition Policy and Promotion. *Agricultural Information Bulletin* 704. 1995.
- U.S. Pharmacopeia.** National formulary. USP 23(18) : 2146-59. Rockville, MD. 1995.
- Villar, J. y J.M. Belizán.** Same nutrient, different hypothesis: disparities in trials in calcium supplementation during pregnancy. Presentado durante el Simposio Internacional sobre la nutrición materna: nuevos adelantos y nuevas consecuencias. París, Francia 10-11 junio 1998.
- Watkins, W.E. y E. Pollitt.** Iron deficiency and cognition among school-aged children. En: *Nutrition, health and child development*. OPS, Publicación científica No.566. 1998.
- West, et al.** Impact of weekly supplementation with vitamin A or beta-carotene on fetal, infant and maternal mortality. *Abstracts IVACG*. El Cairo, 1997.
- Wieringa, F.T., M.A. Dijkhuizen y J. Van der Meer.** Vitamin A, zinc and iron deficiency in mothers and infants in Indonesia. *Abstracts IVACG*. El Cairo, 1997.
- OMS.** Trace element in human nutrition and health. En colaboración con la FAO y el Organismo Internacional de Energía Atómica. 1996.
- OMS.** Good manufacturing practices for pharmaceutical products. Ginebra, 1992.
- Yang, Q., M.J. Khoury, R.S. Olney y J. Mulinare.** Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring? *Epidemiology* 8 : 157-61. 1997.
- Yip, R., et al.** Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 47(RL-3). Centers for Disease Control. 1998.
- Yip, R.** Nutrition intervention for the reduction of maternal mortality : Evidence to support multiple micronutrient supplementation during pregnancy. Presentado durante la

Consulta técnica sobre Maternidad sin Riesgos. Colombo, Sri Lanka, 1997.

**Yip, R.** Iron supplementation during pregnancy : Is it effective? *American Journal of Clinical Nutrition* 63 : 853-55. 1996.

**Yu, S.M., K.G. Keppel, G.K. Singh y W. Kessel.** Preconceptional and prenatal vitamin-mineral supplement use in the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *American Journal of Public Health* 86 :240-42. 1996.

**Zavaleta, N., L. Caulfield and T. Garcia.** Hematologic changes in pregnant women receiving prenatal iron and zinc supplements. *The FASEB Journal*, Volumen 11. Resumen No. 2566 p. A443. Reunión anual sobre la biología experimental, Nueva Orleans, 1997.

## Apéndice 1a: Comparación de valores de referencia de los nutrientes para mujeres en edad fértil

Nutrientes	IDR U.S. <sup>1</sup>	CDR U.S. para mujeres en edad fértil 1988*-1998**	INR para mujeres de 19 a 50 años	OMS para mujeres de 20 a 59 años***
Vitamina A RE	875	800*	600	500
Vitamina A UI****		2,664 retinol ; 8,000 beta-caroteno		
Vitamina D UI	400	200(CA)**	–	100
Vitamina E UI	30	8*	> 3	
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) mg	1.5	1.1**	0.8	0.8
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	1.7	1.1**	1.1	1.4
Acido nicotínico mg	20	14**	13	11.5
Folato mg	400	400**	200	170
Vitamina B <sub>6</sub> mg	2	1.3**	1.23	
Vitamina B <sub>12</sub> mg	6	2.4**	1.5	1
Vitamina C mg	60	60*	40	30
Zinc mg	15	12*	7	
Biodisponibilidad deficiente				13.1
Biodisponibilidad media				6.5
Biodisponibilidad alta				4
Hierro mg	18	15*	14.8	
Biodisponibilidad muy deficiente				59
Biodisponibilidad deficiente				32
Biodisponibilidad mediana				16
Biodisponibilidad alta				11
Calcio mg	1,000	1,000 (CA)**	700	400-500
Fósforo mg	1,000	700**	550	
Magnesio mg	400	Edad 19-30: 310** Edad 31-50: 320**	270	
Vitamina K mg		65*	1 g/kilo	
Iodo mg	150	150*	140	150
Selenio mg		55*	60	30
Cobre mg	2	1.5-3* (ADEIA)	1.2	1.15
Manganeso mg		2-5* (ADEIA)	1.4	
Fluoruro mg		3.1 (CA)**	–	
Cromo mg		50-200* (ADEIA)	25 g	33
Molibdeno mg		75-250* (ADEIA)	50-400	
Biotina mg	300	30 (CA)**	10-200	
Ácido pantoténico mg	10	5 (CA)**	3-7	

\* CDR 1988 ; \*\* CDR 1998 ; \*\*\* necesidades en vitamina A, en hierro, en folato y en vitamina B12 de la Consulta de Expertos de la FAO/OMS (FAO, 1988). Necesidades en tiamina, riboflavina y ácido nicotínico del Grupo de Expertos conjunto FAO/OMS (FAO, 1965). Necesidades en calcio del Grupo de Expertos FAO/OMS (FAO, 1961). Necesidades en otros oligoelementos de la OMS, 1996. Los niveles de la OMS que se presentan aquí son los límites inferiores de los intervalos sin riesgo de ingesta media de la población para responder a las necesidades normativas para las edades de 18-60+ . \*\*\*\*1 mg RE = 3.33 UI retinol o 10 UI betacaroteno.

## Apéndice 1b: Comparación de valores de referencia de los nutrientes para mujeres embarazadas y que están amamantando

Nutrientes	IDR Embarazadas/Amamantando	CDR U.S. <sup>1</sup> embarazadas 1988*/1998**	INR embarazadas	Embarazadas OMS***	CDR-lactancia 1ºs 6 meses 1988*/1998**	ANR lactancia 0-4 meses	Amamantando OMS***
Vitamina A RE		800*	700	600	1,300*	950	850
Vitamina A UI****		2,664 retinol 8,000 beta-carot.					
Vitamina D UI	400	200** (CA)	400	400	200** (Al)	400	400
Vitamina E UI	30	10*	–		12*	–	
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) mg	1.5	1.4**	0.9	0.9	1.5**	1	1
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	1.7	1.4**	1.4	1.5	1.6**	1.6	1.7
Acido nicotínico mg	20	18**	13	12.6	17**	15	14.2
Folato mg	400	600*	300	420	500**	260	270
Vitamina B <sub>6</sub> mg	2	1.9**	1.2		2**	1.2	
Vitamina B <sub>12</sub> mg	6	2.6**	1.5	1.4	2.8**	2	1.3
Vitamina C mg	60	70*	50	50	95*	70	50
Zinc mg	15	15*	7	(3 <sup>e</sup> trim.) 26.7	19*	13	(0-3 mes) 25.3
Biodisponibilidad deficiente							
Biodisponibilidad mediana				133			12.7
Biodisponibilidad elevada				8			7.6
Hierro mg	18	30*	14.8		15*	14.8	
Biodisponibilidad muy deficiente				179-299			33
Biodisponibilidad deficiente				92-152			17
Biodisponibilidad mediana				46-76			9
Biodisponibilidad elevada				31-61			6
Calcio mg	1,000	1,000** (CA)	700	1,000-1,200	1,000** (CA)		1,000-1,200
Fósforo mg	1,000	700**	550		700**	990	
Magnesio mg	400	edad 19-30 : 350** edad 31-50 : 360**	270		19-30: 310** 31-50: 320**	320	
Vitamina K mg	150	65*	–		65*	–	
Iodo mg		175*	140	200	200*	140	200
Selenio mg	2	65*	60	39	75*	75	42
Cobre mg		1.5-3* (ADEIA)	1.2	1.15	1.5-3*	1.5	1.25
Manganeso mg		2-5* (ADEIA)			2-5*		
Fluoruros mg		3.1** (CA)			3.1** (CA)		
Cromo mg		50-200* (ADEIA)			50-200*		
Molibdeno mg		75-250*			75-250*		
Biotina mg	300	30** (CA)			35** (CA)		
Acido pantoténico mg	10	6** (CA)			7** (CA)		

Ver el Anexo 1ª que da una explicación de los símbolos (\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*)

## Apéndice 2 : Niveles de nutrientes en los suplementos de múltiples vitaminas/minerales utilizados en ciertos países en desarrollo

Nutrientes	Cuba, distribución en masa (Macías-Matos, 1996)	Honduras, embarazo (Caulfield, 1997c)	Cuba, embarazo (Alnwick, 1997)	Instituto de Salud Pública México, embarazo (Ramakrishnan, 1997)	CDR U.S., embarazo 1988*/1998**
Fabricante	Quimfar Fluor Viterol				
Vitamina A UI***	750 g RE 2,500 UI	5,000	2,000	5,000	<b>800*</b> <b>2,664 retinol</b> <b>8,000 betacar.</b>
Vitamina D UI		400		500	<b>200** (CA)</b>
Vitamina E UI		10		15	<b>10*</b>
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) mg	2	0.5		1.6	<b>1.4**</b>
Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavina) mg	1.6	1.6		1.8	<b>1.4**</b>
Acido nicotínico mg	20	17		19	<b>18**</b>
Acido fólico mg	270	400	250	800	<b>600**</b>
Vitamina B <sub>6</sub> mg	2	2.2		2.6	<b>1.9**</b>
Vitamina B <sub>12</sub> mg	6	2.2		4	<b>2.6**</b>
Vitamina C mg			150	100	<b>70*</b>
Zinc mg				7.5	<b>15*</b>
Hierro mg		8.3 (como fumarato)	35 (como fumarato)	60 (como fumarato)	<b>30*</b>
Calcio mg		400		125	<b>1,000** (CA)</b>
Fósforo mg				125	<b>700**</b>
Magnesio mg				125	<b>350**</b>
Vitamina K mg					<b>65*</b>
Iodo mg					<b>175*</b>
Selenio mg					<b>65*</b>
Cobre mg				1	<b>1.5-3* (ADEIA)</b>
Manganeso mg				1	<b>2-5* (ADEIA)</b>
Fluoruros mg		1			<b>3.1** (CA)</b>
Cromo mg					<b>50-200* (ADEIA)</b>
Molibdeno mg					<b>75-250* (ADEIA)</b>
Biotina mg		250		200	<b>30** (CA)</b>
Ácido pantoténico mg		6	< 0.02\$	9.2	<b>6** (CA)</b>
Costo/por día (dólares)			(1.5\$ por nacimiento)		

### Apéndice 3a: Nutrientes en los suplementos de múltiples vitaminas/ minerales vendidos por organizaciones sin fines de lucro

Nutrientes	CDRE.E.U.U. <sup>1</sup> mujeres en edad fértil 1988*/1998**	Tri-med	Orbi- pharma	Echo	Action Medeor	Asoc. Int. de dispens. (IDA)	CDRE.E.U.U. <sup>1</sup> embarazadas 1988*/1998**
Vitamina A mg RE	<b>800*</b>						<b>800*</b>
Vitamina A UI	<b>2,664 retinol ; 8,000 betacaroteno</b>	5,000 retinol	2,500 acetato de Vit. A	2,500 retinol	2,500	2,500 retinol	<b>2,664 retinol 8,000 etacaroteno</b>
Vitamina D UI	<b>200 (CA)**</b>	500	300	300	300	300	<b>200**</b>
Vitamina E UI	<b>8*</b>	25					<b>(CA) 10*</b>
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) mg	<b>1.1**</b>	2	1.1	1	1	1	<b>1.4**</b>
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	<b>1.1**</b>	2	0.5	0.5	0.5	0.5	<b>1.4**</b>
Acido nicotínico mg	<b>14**</b>	15	7.5	7.5		7.5	<b>18**</b>
Ácido fólico mg	<b>400**</b>	250					<b>600**</b>
Vitamina B <sub>6</sub> mg	<b>1.3**</b>	2					<b>1.9**</b>
Vitamina B <sub>12</sub> mg	<b>2.4**</b>	6					<b>2.6**</b>
Vitamina C mg	<b>60*</b>	50	14.7	15	15	15	<b>70*</b>
Zinc mg	<b>12*</b>						<b>15*</b>
Hierro mg	<b>15*</b>	150 mg sul- fato ferroso					<b>30*</b>
Calcio mg	<b>1,000 (CA)**</b>						<b>1,000**</b>
Fósforo mg	<b>700**</b>						<b>(CA) 700**</b>
Magnesio mg	<b>Edad 19-30:310** Edad 31-50:320**</b>						<b>350**</b>
Vitamina K mg	<b>65*</b>						<b>65*</b>
Iodo mg	<b>150*</b>						<b>175*</b>
Selenio mg	<b>55*</b>						<b>65*</b>
Cobre mg	<b>1.5-3*(ADEIA)</b>						<b>1.5-3* (ADEIA)</b>
Manganeso mg	<b>2-5*(ADEIA)</b>						<b>2-5* (ADEIA)</b>
Fluoruros mg	<b>3.1(CA)**</b>						<b>3.1** (CA)</b>
Cromo mg	<b>50-200*(ADEIA)</b>						<b>50-200* (ADEIA)</b>
Molibdeno mg	<b>75-250*(ADEIA)</b>						<b>75-250* (ADEIA)</b>
Biotina mg	<b>30 (CA)**</b>						<b>30** (CA)</b>
Acido pantoténico mg	<b>5 (CA)**</b>	10					<b>6** (CA)</b>
Costo/tableta (dólares)		ND	0.002	0.003	0.002	0.002	

ND = no disponible

### Apéndice 3b : Niveles de nutrientes en suplementos de múltiples vitaminas/minerales en los Estados Unidos para mujeres no embarazadas

Nutrientes	IDR	Centrum	Giant Choice	UNICAP-M	Women's One a Day Bayer	CDRE.E.U.U. <sup>1</sup> mujeres en edad fecunda 1988*/1998**
Vitamina A mg RE						<b>800*</b>
Vitamina A UI	<b>5,000</b>	5,000 (40% de betacar.)	5,000 (25% de betacar.)	5,000 (acetato vit. A)	5,000 (Vitamina A/ betacaroteno)	<b>2,664 retinol ; 8,000 betacaroteno</b>
Vitamina D UI	<b>400</b>	400	400	400	400	<b>200 (CA)**</b>
Vitamina E UI	<b>30</b>	30	30	30	30	<b>8*</b>
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) mg	<b>1.5</b>	1.5	1.5	1.5	1.5	<b>1.1**</b>
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	<b>1.7</b>	1.7	1.7	1.7	1.7	<b>1.1**</b>
Acido nicotínico mg	<b>20</b>	20	20	20	20	<b>14**</b>
Ácido fólico mg	<b>400</b>	400	400	400	400	<b>400**</b>
Vitamina B <sub>6</sub> mg	<b>2</b>	2	2	2	2	<b>1.3**</b>
Vitamina B <sub>12</sub> mg	<b>6</b>	6	6	6	6	<b>2.4**</b>
Vitamina C mg	<b>60</b>	60	60	60	60	<b>60*</b>
Zinc mg	<b>15</b>	15	15	15	15	<b>12*</b>
Hierro mg	<b>18</b>	18	18	18	27	<b>15*</b>
Calcio mg	<b>1,000</b>	162	162	60	450	<b>1,000 (CA)**</b>
Fósforo mg	<b>1,000</b>	109	109	45		<b>700**</b>
Magnesio mg	<b>400</b>	100	100	400		<b>edad 19-30 :310** edad 31-50 :320**</b>
Vitamina K mg		25	25			<b>65*</b>
Iodo mg	<b>150</b>	150	150	150		<b>150*</b>
Selenio mg		20	20			<b>55*</b>
Cobre mg	<b>2</b>	2	2	2		<b>1.5-3*(ADEIA)</b>
Manganeso mg		3.5	1.5	1		<b>2-5*(ADEIA)</b>
Fluoruros mg						<b>3.1(CA)**</b>
Cromo mg		65	25			<b>50-200*(ADEIA)</b>
Molibdeno mg		160	25			<b>75-250*(ADEIA)</b>
Biotina mg	<b>300</b>	30	30			<b>30 (CA)**</b>
Ácido pantoténico mg	<b>10</b>	10	10	10	10	<b>5 (CA)**</b>
Costo/tableta (dólares)		0.13	0.05	0.08		

### Apéndice 3c: Nutrientes en suplementos de múltiples vitaminas/minerales en los Estados Unidos y en Europa para las mujeres embarazadas

	Sin receta médica				Con receta médica		CDRE.E.U.U. embarazadas 1988*/1998**
Nutrientes	Natalins Mead/Johnson	Stuart Wyeth	CVS genérico	Elevit Pronatal (Europa)	Materna (Lederle) Enhanced	Copely Pharma	
Vitamina A mg RE							<b>800*</b>
Vitamina A UI	4,000 (Vitamina A/ betacaroteno)	4,000 (Vitamina A/ betacaroteno)	4,000 (25% de betacar.)	4,000	5,000 (Vitamina A/ acetato)	4,000 (Vitamina A/ betac.)	<b>2,664 retinol 8,000 betacaroteno</b>
Vitamina D UI	400	400	400	500	400	400	<b>200** (CA)</b>
Vitamina E UI	15	11	11	15	30	22	<b>10*</b>
Vitamina B <sub>1</sub> (tiamina) mg	1.5	1.84	1.84	1.6	3	1.84	<b>1.4**</b>
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	1.6	1.7	1.7	1.8	3.4	3	<b>1.4**</b>
Acido nicotínico mg	17	1.8	18	19	20	20	<b>18**</b>
Acido fólico mg	500	800	800	250	1,000	1,000	<b>600**</b>
Vitamina B <sub>6</sub> mg	2.6	2.6	2.6	2.6	10	10	<b>1.9**</b>
Vitamina B <sub>12</sub> mg	2.5	4	4	4	12	12	<b>2.6**</b>
Vitamina C mg	70	100	100	100	100	120	<b>70*</b>
Zinc mg	15	25	25	7.5	25	25	<b>15*</b>
Hierro mg	30 (fumarato ferroso)	60 (fumarato ferroso)	60	60	60 (fumarato ferroso)	65 (fumar. Ferroso)	<b>30*</b>
Calcio mg	200	200	200	10	250	200	<b>1,000** (CA)</b>
Fósforo mg				125			<b>700**</b>
Magnesio mg	100			100	25		<b>350**</b>
Vitamina K mg				–			<b>65*</b>
Iodo mg				–	150		<b>175*</b>
Selenio mg				–			<b>65*</b>
Cobre mg	1.5			1	2		<b>1.5-3* (ADEIA)</b>
Manganeso mg				1			<b>2-5* (ADEIA)</b>
Biotina mg				200			<b>30** (CA)</b>
Costo/tableta (dólares)	0.25 (dotal)	0.25 (dotal)	0.10 (dotal)	vendido en Europa		0.13 (dotal)	

Las tabletas de hierro/folato del UNICEF contienen 200 mg FeSO<sub>4</sub>-igual a 60 mg de hierro-elemental, 250 mg de ácido fólico a un costo de US \$0,0026 en 1998.

### Apéndice 4a: Niveles de nutrientes en suplementos de múltiples vitaminas/minerales vendidos en Bolivia para mujeres en edad fértil

Nutrientes	CDR (mujeres de 25-50 años) 1988*/1998**	Genérico -CEASS Bélgica	Multivit Bolivia	Pan-vimin Bolivia	Polivitamínicos Chile	Supradyn Argentina
Fabricante		Oterpo	IFA	INTI	Laboratorio Chile, S.A.	Roche
Vitamina A mg RE	<b>800*</b>					
Vitamina A UI*	<b>2,664 retinol ; 8,000 betacaroteno</b>	800	5,000	2,500	3,600	3,333
Vitamina D UI	<b>200 (CA)**</b>	100	1,000	1,000	400	500
Vitamina E UI	<b>8*</b>	0.5	25	1		10
Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina) mg	<b>1.1**</b>	0.5	12.5	12	2	20
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	<b>1.1**</b>	7.5	12.5	2.5	1.2	5
Acido nicotínico mg	<b>14**</b>		12.5	15	10	50
Acido fólico mg	<b>400**</b>		25	500	100	
Vitamina B <sub>6</sub> mg	<b>1.3**</b>		12.5	2	2	10
Vitamina B <sub>12</sub> mg	<b>2.4**</b>		250	2		5
Vitamina C mg	<b>60*</b>		50	50	75	150
Zinc mg	<b>12*</b>			0.3		0.5
Hierro mg	<b>15*</b>		12.5	25		10
Calcio mg	<b>1,000 (CA)**</b>			200	500	50
Fósforo mg	<b>700**</b>					25.8
Magnesio mg	<b>edad 19-30 :310** edad 31-50 :320**</b>			5		36.2
Vitamina K mg	<b>65*</b>					
Iodo mg	<b>150*</b>					
Selenio mg	<b>55*</b>					
Cobre mg	<b>1.5-3*(ADEIA)</b>			1		1
Manganeso mg	<b>2-5*(ADEIA)</b>			1		0.5
Fluoruros mg	<b>3.1(CA)**</b>					
Cromo mg	<b>50-200*(ADEIA)</b>					
Molibdeno mg	<b>75-250*(ADEIA)</b>					100
Biotina mg	<b>30 (CA)**</b>		250			250
Acido pantoténico Mg	<b>5 (CA)**</b>		12.5			11.6
Costo/tableta (dólares)		0.01	0.08	0.14	0.03	0.34

### Apéndice 4b: Niveles de nutrientes en los suplementos de múltiples vitaminas/minerales vendidos en Bolivia para mujeres embarazadas

Nutrientes	CDR embarazadas 1988*/1998**	Iberol Brasil	Iberol-500 Argentina	Supradyn-prenatal	Prenavit Colombia	Natabek-F	Gesta-vit multi vitaminas prenatal	Sumavit Argentina
Fabricante		Abbott	Abbott	Roche	Procapsa	Parke-Davis	Procaps	
Vitamina A mg RE	<b>800*</b>							
Vitamina A UI*	<b>2,664 retinol 8,000 betacar.</b>	5,000	5,000	3,333	3,000	4,000	12,000	2,500
Vitamina D UI	<b>200** (CA)</b>			200	200	400	550	400
Vitamina E UI	<b>10*</b>			30	8		30	10
Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina) mg	<b>1.4**</b>	1.5	10	100	0.6	3	5	10
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	<b>1.4**</b>	1.7	6	5	0.6	2	4	4
Acido nicotínico mg	<b>18**</b>	20	50	50	8	10	35	25
Folato mg	<b>600**</b>				100		0.4	
Vitamina B <sub>6</sub> mg	<b>1.9**</b>	2	5	80				
Vitamina B <sub>12</sub> mg	<b>2.6**</b>	6	2	0.5	1.5		12	
Vitamina C mg	<b>70*</b>	100	500	250	25	50	120	100
Zinc mg	<b>15*</b>			0.8				
Hierro mg	<b>30*</b>	105	105	21.05	6		20	25
Calcio mg	<b>1,000** (CA)</b>			100	100	600		50
Fósforo mg	<b>700**</b>							25
Magnesio mg	<b>350**</b>		320	36.2				40
Vitamina K mg	<b>65*</b>		60					
Iodo mg	<b>175*</b>			153				
Selenio mg	<b>65*</b>							
ADEIA-Cobre mg	<b>1.5-3*</b>			1.2				
Manganeso mg	<b>2-5*</b>			0.65				1
Fluoruros mg	<b>3.1** (CA)</b>			0.226		2.2		0.045
Cromo mg	<b>50-200*</b>							
Molibdeno mg	<b>75-250*</b>							
Biotina mg	<b>30** (CA)</b>			250				
Acido pantoténico mg	<b>6** (CA)</b>	10	10	11,615	4		18	10
Costo/tableta (dólares)		0.24	0.21	0.39	0.19	0.05	0.33	0.43

### Apéndice 4c: Niveles de nutrientes en suplementos de múltiples vitaminas/minerales vendidos en Zambia

Nutrientes	CDR (mujeres de 25 a 50 años) 1988*/1998**	Mujeres en edad fértil			CDR embarazo 1988*/1998**	Mujeres embarazadas
		Seven Seas	Artons	Medox, Zim		Matrifort, India
Fabricante		CAPS				Ranbaxy
Vitamina A UI*	<b>800*</b> <b>2,664 retinol ;</b> <b>8.000 betacaroteno</b>	800	5,000	2,000	<b>800*</b> <b>2,664 retinol</b> <b>8,000</b> <b>betacaroteno</b>	
Vitamina D UI	<b>200 (CA)**</b>	100	1,000	1,000	<b>200** (CA)</b>	400
Vitamina E UI	<b>8*</b>		25	1	<b>10*</b>	
Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina) mg	<b>1.1**</b>	0.5	12.5	12	<b>1.4**</b>	18
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	<b>1.1**</b>	0.5	12.5	2.5	<b>1.4**</b>	5
Acido nicotínico mg	<b>14**</b>	7.5	12.5	15	<b>18**</b>	
Folato mg	<b>400**</b>		25	500	<b>600**</b>	1,000
Vitamina B <sub>6</sub> mg	<b>1.3**</b>		12.5	2	<b>1.9**</b>	
Vitamina B <sub>12</sub> mg	<b>2.4**</b>		250	2	<b>2.6**</b>	
Vitamina C mg	<b>60*</b>		50	50	<b>70*</b>	100
Zinc mg	<b>12*</b>			0.3	<b>15*</b>	
Hierro mg	<b>15*</b>		12.5	25	<b>30*</b>	
Calcio mg	<b>1,000 (CA)**</b>			200	<b>1,000** (CA)</b>	
Fósforo mg	<b>700**</b>				<b>700**</b>	
Magnesio mg	<b>edad 19-30:310**</b> <b>edad 31-50:320**</b>			5	<b>350**</b>	
Vitamina K mg	<b>65*</b>				<b>65*</b>	
Iodo mg	<b>150*</b>				<b>175*</b>	0.15
Selenio mg	<b>55*</b>				<b>65*</b>	
Cobre mg	<b>1.5-3*</b>			1	<b>1.5-3*</b>	
Manganeso mg	<b>2-5*</b>			1	<b>2-5*</b>	0.5
Fluoruros mg	<b>3.1(CA)**</b>				<b>3.1** (CA)</b>	
Cromo mg	<b>50-200*</b>				<b>50-200*</b>	
Molibdeno mg	<b>75-250*</b>				<b>75-250*</b>	
Biotina mg	<b>30 (CA)**</b>		250		<b>30** (CA)</b>	
Acido pantoténico mg	<b>5 (CA)**</b>		12.5		<b>6** (CA)</b>	
Costo/tableta (dólares)		0.01	0.08	0.14		0.34

## Apéndice 5 : Formas de vitaminas y de minerales utilizados en tabletas de vitaminas con minerales e intervalos de tolerancia para las cantidades indicadas (USP, 1995)

Vitaminas/minerales	Forma utilizadas	Intervalos USP para cantidades indicadas en etiquetas
Vitamina A RE Retinil palmitato* Retinil acetato* Betacaroteno*	Retinol*	$\leq 90\%$ y $\geq 165\%$
Vitamina D UI	Ergocalciferol (D2)* Colecalciferol (D3)*	2
Vitamina E UI	Alfa tocoferol Alfa tocoferil acetato * Alfa tocoferil ácido succinato*	2
Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina) mg	Clorhidrato de tiamina * Mononitrato de tiamina*	$\leq 90\%$ y $\geq 150\%$
Vitamina B <sub>2</sub> (ribof.) mg	Riboflavina*	2
Acido nicotínico mg	Acido nicotínico * Niacinamida*	2
Folato mg	Ácido fólico*	2
Vitamina B <sub>6</sub> mg	Clorhidrato de piridoxina*	2
Vitamina B <sub>12</sub> mg	Cianocobalamina*	2
Vitamina C mg	Ácido ascórbico* Ascorbato de calcio* Ascorbato de sodio*	2
Zinc mg**	Sulfato de zinc Oxido de zinc	$\leq 90\%$ y $\geq 125\%$
Hierro mg	Hierro iónico Sulfato ferroso, gluconato ferroso Fumarato ferroso	2
Calcio mg	Carbonato de calcio (no refinado, refinado) Quelatos de calcio (citrato) Gluconato de calcio, lactato de calcio Fosfato de calcio, dolomita, huesos	2
Fósforo mg		2
Magnesio mg	Aspartato, malato, succinato, citrato de magnesio, Óxido, gluconato, sulfato, cloruro de magnesio	2
Vitamina K mg	Filoquinona*	2
Iodo mg		$\leq 90\%$ y $\geq 200\%$
Selenio mg		$\leq 90\%$ y $\geq 200\%$
ADEIA-Cobre mg**	Óxido de cobre, sulfato de cobre	$\leq 90\%$ y $\geq 125\%$
Manganeso mg**		$\leq 90\%$ y $\geq 125\%$
Fluoruros mg		$\leq 90\%$ y $\geq 200\%$
Cromo mg		2
Molibdeno mg		2
Biotina mg	Biotina	$\leq 90\%$ y $\geq 150\%$
Ácido pantoténico mg	Pantotenato de calcio Pantotenato de calcio racémico	$\leq 90\%$ y $\geq 150\%$

\* Norma USP.

\*\* Las formas sulfato de cobre, de zinc y de manganeso son generalmente más biodisponibles que las formas de óxido (Johnson et al., 1998).

### Apéndice 6 : Límites superiores de los intervalos inocuos para el consumo diario de nutrientes\*

Nutrientes	IDR U.S./ ADEIA	NAS/NRC (1988*) o IM (1997, 1998**)	OMS (1996)	CNR (1998)	
				NONEA	NEABO
Vitamina A mg RE	875	Adultos 15.000 RE= 50.000 UI  Embarazo 6.000 RE= 20.000 UI*		10,000 UI (3,000 mg RE)	21,600 UI (6,500 mg RE)
				*Nivel de dosificación 10,000 UI embarazada, rec. para adultos 8,000 UI	
Vitamina D UI	400	NEABO- 3800 UI NONEA- 2400 UI LST adultos> 1-2000 UI  Embarazo-2000 UI Amamantando-2000 UI**		800 (20 mg)	2,000 (50 mg)
Vitamina E UI	30	No se han notificado casos de toxicidad *		1,200 (800 mgx-TE)	No se ha establecido
Vitamina B <sub>1</sub> (Tiamina) mg	1.5	Ninguno notificado. LST no puede determinarse.**		50	No se ha establecido
Vitamina B <sub>2</sub> (riboflavine) mg	1.7	Ninguno notificado. LST no puede determinarse.**		200	No se ha establecido
Acido nicotínico mg	20	NEABO - 50 mg/día  LST adultos-35 mg/día Cálculo redondeado	100 mg	500 250 de liberación prolongada *Nivel de dosificación 500 mg	1,000 500 de liberación prolongada rec. para adultos
Folato mg	400	NEABO - 5 mg/día LST adultos - 1mg o 1.000mg  Embarazo-1000 mg Amamantando-1000 mg**		1,000	No se ha establecido
Vitamina B <sub>6</sub> mg	2	NONEA - 200 mg/día NEABO - 500 mg/día  LST adultos-100 mg/día  Embarazo-100 mg Amamantando-100 mg**		200	500  *Nivel de dosificación 200 mg rec. para adultos
Vitamina B <sub>12</sub> mg	6	Ningún efecto adverso asociado con consumo excesivo de B <sub>12</sub> por la alimentación y suplementos en personas con buena salud.**		3,000	No se ha establecido
Vitamina C mg	60	Ninguna notificada.*		Más de 1,000	No se ha establecido
Zinc mg	15		35	30	60
Hierro mg	18	3000 mg FeSo4 (aprox. 900 mg Hierro-elemental) es mortal para un niño de dos años.*		65	100
Calcio mg	1,000	NEABO - 5,000  LST para adultos-2,500 mg embarazo y amamantando-2,500 mg**		1,500	Más de 2,500

## Apéndice 6: Límites superiores de los intervalos inocuos para el consumo diario de nutrientes\* (continuación)

Nutrientes	IDR U.S./ ADEIA	NAS/NRC (1988*) o IM (1997, 1998**)	OMS (1996)	CNR (1998)	
				NONEA	NEABO
Fósforo mg	1000	NONEA-10,200 LST adultos 19 à 70-4,000  LST embarazo-3,500 LST amamantando-4,000**		1,500	Más de 2,500
Magnesio mg	400	NEABO-360 mg  LST adolescentes y adultos > 9 años - 350 mg magnesio no alimentario. Embarazo-350 magnesio no alimentario. Lactancia-350 magnesio no alimentario.**		700	No se ha establecido
Vitamina K mg	80 (1988 CDR más alto)	Ninguna notificada.*	(30 mg)	30,000 fijado	Ninguno
Iodo mg	150	2,000mg en adultos y 1,00mg en niños no causaron reacción adversa*	100-200 mg para los que tienen carencias previas	1,000	Ninguno fijado
Selenio mg	75 (1988 CDR más alto)	1,000mg asociados a efectos tóxicos*	400 mg	200	910
ADEIA-Cobre mg	2	Toma ocasional hasta 10 mg probablemente no representa peligro*	10	9	Ninguno fijado
Manganeso mg	(2-5)	5 (Toma ocasional hasta 10 mg probablemente no representa peligro)*	No hay datos	10	Ninguno fijado
Fluoruros mg	(1.5-4)	NEABO-10 mg/kg/día  LST adultos - 10 mg/día  Embarazo-10 mg Amamantando 10 mg**	2 mg		
Cromo mg	(50-200)	Poca toxicidad *	250 mg	1,000	Ninguno fijado
Molibdeno mg	(75-250)	Tomas excesivas de 10,000- 15,000 relacionadas con síndrome similar a la gota +	Ningún dato	350	Ninguno fijado
Biotina mg	300	Ningún efecto adverso notificado**		2,500	Ninguno fijado
Acido pantoténico mg	10	Ninguna toxicidad observada a 0,2-0,9g/día. Ningún efecto adverso notificado del ácido pantoténico por vía oral.**		1,000	Ninguno fijado

Notas : Los niveles de la OMS presentados aquí son los límites de intervalos inocuos de la media de consumo de la población.

NONEA: nivel de efecto adverso no observado: es un nivel de consumo oral, diario, por un período prolongado al cual no se han observado reacciones adversas en seres humanos.

NEABO : nivel de efecto adverso más bajo observado es un consumo prolongado en el cual se han observado algunos efectos adversos, por lo tanto requieren que se ajuste para reducirlo mediante la aplicación de un factor de seguridad para calcular un consumo inocuo que se conoce como el límite superior (LST).

## Apéndice 7: Suplementos de múltiples micronutrientes utilizados en los estudios tratados en este documento

País	Contenido del suplemento	Referencia
Indonesia	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vit A – 2,400 mg retinol</li> <li>♦ Hierro - 60 mg hierro-elemental</li> <li>♦ Vit A + Hierro</li> <li>♦ Placebo</li> </ul>	Suharno, et al., 1993
Indonesia	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 60 mg Fe, 750 mg retinol, 250 mg ácido fólico, 60 mg vitamina C/día</li> <li>♦ 60 mg Fe, 6,000 mg retinol, 500 mg ácido fólico, 60 mg vitamina C/semana</li> <li>♦ 120 mg Fe, 6,000 mg retinol, 500 mg ácido fólico, 60 mg vitamina C/semana</li> <li>♦ placebo</li> </ul>	Angeles-Agdeppa, 1997
Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ bebida enriquecida con múltiples micronutrientes</li> <li>♦ 30%-120% de CDR aportadas por: <ul style="list-style-type: none"> <li>A</li> <li>C</li> <li>E</li> <li>Acido fólico</li> <li>B6</li> <li>Riboflavina</li> <li>Acido nicotínico</li> <li>Hierro (glutamato ferroso)</li> <li>Zinc</li> <li>Iodo - 30%</li> </ul> </li> <li>♦ placebo</li> </ul>	Ash et al., 1998
Tanzania	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ Vitamina A (30 mg betacaroteno más 5,000 UI Vitamina A preformada)</li> <li>♦ Multivitaminas excepto vitamina A : <ul style="list-style-type: none"> <li>B1-20 mg</li> <li>B2-20 mg</li> <li>B6-25 mg</li> <li>Acido nicotínico-100 mg</li> <li>B12-50 mg</li> <li>C-500 mg</li> <li>E-30 mg</li> <li>Acido fólico-800 mg</li> </ul> </li> <li>♦ Multivitaminas incluso A</li> <li>♦ Placebo</li> <li>♦ Todos los grupos recibieron tabletas de sulfato Ferroso/ácido fólico con 120 mg de hierro y 500 mg de ácido fólico</li> </ul>	Fawzi et al., 1998
Perú	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 60 mg Hierro como sulfato ferroso</li> <li>250 mg ácido fólico</li> <li>15 mg zinc como sulfato de zinc</li> <li>♦ Hierro y folato sin zinc</li> </ul>	Caulfield et al., 1997

### Apéndice 7: Suplementos de múltiples micronutrientes utilizados en los estudios tratados en este documento (cont.)

País	Contenido del suplemento	Referencia
México	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 20 mg de zinc como zinc metionina</li> <li>♦ 20 mg Fe como sulfato ferroso</li> <li>♦ 20 mg Zn + 20 mg Fe</li> <li>♦ placebo</li> </ul>	Rosado et al., 1997
México	Bebida con : <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ zinc (20 mg metionina de zinc)</li> <li>♦ Hierro (20 mg de sulfato ferroso)</li> <li>♦ zinc y hierro</li> <li>♦ placebo</li> </ul>	Muñoz et al., 1998
Hungría	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ multivitaminas (Elevit Pronatal, Hoffmann-LaRoche)</li> <li>6,000 UI vitamina A hasta finales de 1989 y 4,000 después</li> <li>1.6 mg B1</li> <li>1.8 mg B2</li> <li>19 mg de nicotinamida</li> <li>2.6 mg B6</li> <li>4 mg B12</li> <li>100 mg C</li> <li>500 UI D</li> <li>15 mg E</li> <li>10 mg pantotenato de calcio</li> <li>0.2 mg biotina</li> <li>800 mg ácido fólico</li> <li>125 mg calcio</li> <li>125 mg fósforo</li> <li>100 mg magnesio</li> <li>60 mg hierro</li> <li>1 mg cobre</li> <li>1 mg manganeso</li> <li>7.5 mg zinc</li> </ul> Controles: <ul style="list-style-type: none"> <li>♦ oligoelementos :</li> <li>1 mg cobre</li> <li>1 mg manganeso</li> <li>7,5 mg zinc</li> <li>7,5 mg C</li> </ul>	Czeizel y Dudás, 1992
Gambia	<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ 30 mg sulfato ferroso</li> <li>♦ 5 mg riboflavina</li> <li>♦ 30 mg sulfato ferroso y 5 mg riboflavina</li> <li>♦ placebo</li> </ul>	Powers, Bates y Lamb, 1985